



European Association of Urology

Guidelines on **Prostate Cancer**

A. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau,
M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid,
T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni

Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza

Opracowane i przyjęte przez
Polskie Towarzystwo Urologiczne

Konsultacja merytoryczna:

prof. dr. hab. n. med. **Tomasz Demkow**
prof. dr. hab. n. med. **Romuald Zdrojowy**
prof. dr. hab. n. med. **Marek Sosnowski**
prof. dr. hab. n. med. **Zbigniew Wolski**
dr. hab. n. med. **Piotr Chłosta**, FEBU, prof. nadzw.
dr. n. med. **Tomasz Borkowski**, FEBU

Tłumaczenie:

lek. med. **Łukasz Zapala**



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2011

Spis treści

1.	Wprowadzenie	10
1.1.	Metodologia	10
1.2.	Historia publikacji	10
1.3.	Piśmiennictwo	11
2.	Wprowadzenie	11
2.1.	Piśmiennictwo	11
3.	Klasyfikacja	12
3.1.	Skala Gleasona	13
3.2.	Piśmiennictwo	13
4.	Czynniki ryzyka	13
4.1.	Piśmiennictwo	14
5.	Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie nowotworu	15
5.1.	Piśmiennictwo	16
6.	Rozpoznanie	17
6.1.	Badanie <i>per rectum</i> (DRE)	17
6.2.	Swoisty antygen sterczowy (PSA)	17
6.2.1.	Stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA (f/t PSA)	18
6.2.2.	Tempo wzrostu stężenia PSA (PSA velocity – PSA V), czas podwojenia PSA (PSA DT)	18
6.2.3.	Marker RGK3	19
6.3.	Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)	19
6.4.	Biopsja stercza	19
6.4.1.	Pierwsza biopsja	19
6.4.2.	Powtórna biopsja	19
6.4.3.	Biopsja saturacyjna	20
6.4.4.	Miejsca pobrania materiału i liczba wycinków rdzeniowych	20
6.4.5.	Diagnostyczna elektroresekcja przezcewkowa stercza (TURP)	20
6.4.6.	Biopsja pęcherzyków nasiennych	20
6.4.7.	Biopsja strefy przejściowej	20
6.4.8.	Antybiotyki	20
6.4.9.	Znieczulenie miejscowe	20
6.4.10.	Aspiracyjna biopsja cienkoigłowa	20
6.4.11.	Powikłania	20
6.5.	Ocena histopatologiczna materiału z biopsji igłowych stercza	21
6.5.1.	Opracowanie makroskopowe i techniczne preparatu	21
6.5.2.	Ocena mikroskopowa i wyniki	21

6.6.	Ocena histopatologiczna preparatów po radykalnej prostatektomii (RP)	22
6.6.1.	Opracowanie materiału po RP	22
6.6.1.1.	<i>Wytyczne do opracowania preparatu po prostatektomii</i>	23
6.6.2.	Raport z badania histopatologicznego preparatu po RP	23
6.6.2.1.	<i>Skala Gleasona</i>	24
6.6.2.2.	<i>Interpretacja skali Gleasona</i>	24
6.6.2.3.	<i>Definicja naciekania pozatorebkowego</i>	24
6.6.3.	<i>Objętość raka stercza</i>	24
6.6.4.	<i>Stan marginesów chirurgicznych</i>	24
6.6.5.	Inne czynniki	25
6.7.	Piśmiennictwo	25
7.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania	31
7.1	Klasyfikacja stopnia zaawansowania miejscowego (T-staging)	31
7.2.	Klasyfikacja przerzutów do węzłów chłonnych (N-staging)	33
7.3.	Klasyfikacja przerzutów odległych (M-staging)	34
7.4.	Zalecenia dotyczące określania stopnia zaawansowania raka stercza	35
7.5.	Piśmiennictwo	36
8.	Leczenie: leczenie odroczone (baczna obserwacja /aktywny nadzór)	42
8.1.	Wprowadzenie	42
8.1.1.	Definicja	42
8.1.1.1.	<i>Baczna obserwacja (watchful waiting – WW)</i>	43
8.1.1.2.	<i>Aktywny nadzór (active surveillance – AS)</i>	43
8.2.	Leczenie odroczone RGK ograniczonego do narządu (T1–T2, NX–N0, M0)	43
8.2.1.	Baczna obserwacja (WW)	43
8.2.2.	Aktywny nadzór (<i>active surveillance – AS</i>)	46
8.3.	Leczenie odroczone miejscowo zaawansowanego raka stercza (stopień zaawansowania T3–T4, NX–N0, M0)	47
8.4.	Leczenie odroczone przerzutowego raka stercza (stopień zaawansowania M1)	48
8.5.	Podsumowanie leczenia odroczonego	48
8.5.1.	Wskazania do leczenia odroczonego	48
8.5.2.	Możliwości zastosowania leczenia odroczonego	48
8.6.	Piśmiennictwo	49
9.	Leczenie: prostatektomia radykalna	53
9.1.	Wprowadzenie	53
9.2.	Niskiego ryzyka, ograniczony do narządu RGK: cT1–T2a, Gl.s. 2–6, PSA <10 ng/ml	54
9.2.1.	Stopień zaawansowania T1a–T1b RGK	54

9.2.2.	Stopień zaawansowania T1c i T2a RGK	55
9.3.	Rak stercza średniego ryzyka, ograniczony do narządu: cT2b–T2c, Gl.s. 7 lub PSA 10–20 ng/ml	55
9.3.1.	Wyniki onkologiczne RP w rakach niskiego i średniego ryzyka	56
9.4.	Rak stercza wysokiego ryzyka, zlokalizowany: cT3a bądź Gl.s. 8–10 lub PSA >20 ng/ml	56
9.4.1.	Miejscowo zaawansowany rak stercza: cT3a	56
9.4.2.	Rak stercza wysokiej złośliwości: Gl.s. 8–10	58
9.4.3.	Rak stercza z PSA >20 ng/ml	58
9.5.	Rak stercza bardzo wysokiego ryzyka, zlokalizowany: cT3b–T4 N0 lub każde T, N1	58
9.5.1.	cT3b–T4 N0	58
9.5.2.	Każde T, N1	58
9.6.	Podsumowanie wykonywania RP w zlokalizowanym raku stercza wysokiego ryzyka	59
9.7.	Wskazania i zakres rozszerzonego wycięcia węzłów chłonnych miednicznych (eLND)	59
9.7.1.	Wnioski	60
9.7.2.	Zakres eLND	60
9.7.3.	Lecznicza rola eLND	60
9.7.4.	Chorobowość	60
9.7.5.	Podsumowanie eLND	60
9.8.	Neoadjuwantowa (indukcyjna) terapia hormonalna i RP	60
9.8.1.	Podsumowanie neoadjuwantowej i adjuwantowej terapii hormonalnej oraz RP	61
9.9.	Powikłania i wyniki czynnościowe	61
9.10.	Podsumowanie wskazań do operacji oszczędzających unerwienie	62
9.11.	Zalecenia i rekomendacje dotyczące prostatektomii radykalnej	63
9.12.	Piśmiennictwo	63
10.	Leczenie: radioterapia radykalna	71
10.1.	Wprowadzenie	71
10.2.	Aspekty techniczne: trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D-CRT) i radioterapia wykorzystująca modulację intensywności wiązki (IMRT)	72
10.3.	Ograniczony do narządu rak stercza T1–T2c, N0, M0	72
10.3.1.	Rak stercza T1a–T2a, N0, M0 i Gl.s. ≤6, PSA <10 ng/ml (grupa niskiego ryzyka)	72
10.3.2.	Rak stercza T2b lub PSA 10–20 ng/ml lub Gl.s. 7 (grupa średniego ryzyka)	72
10.3.3.	Rak stercza T2c lub Gl.s. >7 lub PSA >20 ng/ml (grupa wysokiego ryzyka)	72

10.3.4.	Profilaktyczne napromienianie węzłów chłonnych miednicy w rakach stercza wysokiego ryzyka	73
10.4.	Techniki innowacyjne	73
10.4.1.	Radioterapia wykorzystująca modulację intensywności wiązki (IMRT)	73
10.4.2.	Radioterapia z zastosowaniem wiązki protonowej i jonów węgla	74
10.5.	Brachyterapia przezkroczoza	74
10.6.	Późna toksyczność radioterapii	76
10.7.	Natychmiastowa pooperacyjna radioterapia z pól zewnętrznych nowotworu w patologicznym stadium T3, N0, M0	77
10.8.	Miejscowo zaawansowany rak stercza: T3–T4, N0, M0	78
10.8.1.	Neoadjuwantowa i towarzysząca terapia hormonalna	78
10.8.2.	Towarzysząca i długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna	79
10.8.3.	Długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna	79
10.8.4.	Neoadjuwantowa, towarzysząca i długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna	79
10.8.5.	Krótkoterminowa i długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna	79
10.8.6.	Zwiększanie dawki napromieniowania z terapią hormonalną	80
10.9.	Rak stercza bardzo wysokiego ryzyka: cN1 lub pN1, M0	80
10.10.	Podsumowanie zastosowania radioterapii radykalnej w leczeniu RGK	80
10.11.	Piśmiennictwo	81
11.	Eksperymentalne miejscowe leczenie raka stercza	88
11.1.	Wprowadzenie	88
11.2.	Kriochirurgia stercza (CSAP)	88
11.2.1.	Wskazania do CSAP w leczeniu RGK	88
11.2.2.	Wyniki nowoczesnej kriochirurgii w RGK	88
11.2.3.	Powikłania CSAP w leczeniu pierwotnym RGK	89
11.2.4.	Podsumowanie roli CSAP w leczeniu RGK	89
11.3.	Skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (HIFU) w leczeniu raka stercza	89
11.3.1.	Wyniki zastosowania HIFU w leczeniu RGK	90
11.3.2.	Powikłania HIFU	90
11.4.	Terapia ogniskowa raka stercza	91
11.4.1.	Ocena chorych przed leczeniem	91
11.4.2.	Wybór chorych do terapii ogniskowej	91
11.5.	Podsumowanie eksperymentalnych metod leczniczych w leczeniu klinicznie ograniczonego do narządu raka stercza	91
11.6.	Piśmiennictwo	92
12.	Leczenie hormonalne	94
12.1.	Wprowadzenie	94
12.1.1.	Podstawy hormonalnej zależności stercza	94
12.1.2.	Rodzaje leczenia hormonalnego	94

12.2.	Leczenie obniżające poziom testosteronu (kastracja)	95
12.2.1.	Poziom kastracyjny testosteronu	95
12.2.2.	Obustronne wycięcie jąder (orchiektomia)	95
12.3.	Estrogeny	95
12.3.1.	Diethylstilboesterol (DES)	95
12.3.2.	Ponowne zainteresowanie estrogenami	95
12.3.3.	Zasady przeciwdziałania kardiotoxyczności podczas leczenia estrogenami	95
12.3.4.	Wnioski	96
12.4.	Agoniści LHRH	96
12.4.1.	Osiągnięcie poziomu kastracyjnego	96
12.4.2.	Zjawisko <i>flare-up</i>	96
12.5.	Antagoniści LHRH	97
12.5.1.	Abareliks	97
12.5.2.	Degareliks	97
12.5.3.	Wnioski	97
12.6.	Antyandrogeny	97
12.6.1.	Antyandrogeny steroidowe	98
12.6.1.1.	<i>Octan cyproteronu (CPA)</i>	98
12.6.1.2.	<i>Octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu</i>	98
12.6.2.	Antyandrogeny niesteroidowe	99
12.6.2.1.	<i>Nilutamid</i>	99
12.6.2.2.	<i>Flutamid</i>	99
12.6.2.3.	<i>Bikalutamid</i>	99
12.7.	Leczenie skojarzone	101
12.7.1.	Całkowita blokada androgenowa (CAB)	101
12.7.2.	Minimalna blokada androgenowa (lub obwodowa blokada androgenowa)	102
12.7.3.	ADT przerywana a ADT stała	102
12.7.4.	Natychmiastowa a odroczone ADT	105
12.8.	Wskazania do leczenia hormonalnego	106
12.9.	Przeciwwskazania do różnych terapii	107
12.10.	Wyniki	107
12.11.	Działania niepożądane, QoL i koszt leczenia hormonalnego	107
12.11.1.	Funkcje seksualne	107
12.11.2.	Uderzenia gorąca	107
12.11.2.1.	<i>Leczenie hormonalne</i>	107
12.11.2.2.	<i>Leki przeciwdepresyjne</i>	107
12.11.3.	Inne ogólne działania niepożądane ADT	108
12.11.3.1.	<i>Złamania kości niewywołane przerzutami nowotworowymi</i>	108
12.11.3.2.	<i>Poziom lipidów</i>	109
12.11.3.3.	<i>Zespół metaboliczny</i>	109

12.11.3.4.	<i>Choroby sercowo-naczyniowe</i>	109
12.12.	Jakość życia (QoL)	109
12.13.	Analiza koszty–efektywność różnych opcji terapii hormonalnej	110
12.14.	Zalecenia dotyczące hormonalnego leczenia raka stercza	111
12.15.	Piśmiennictwo	111
13.	Streszczenie zaleceń dotyczących pierwotnego leczenia RGK	123
14.	Obserwacja po leczeniu radykalnym	124
14.1.	Definicja	124
14.2.	Dlaczego obserwacja po leczeniu radykalnym jest konieczna?	124
14.3.	W jaki sposób należy prowadzić obserwację?	125
14.3.1.	Monitorowanie stężenia PSA	125
14.3.2.	Definicja progresji PSA	125
14.3.3.	Monitorowanie PSA po radykalnej prostatektomii	125
14.3.4.	Monitorowanie PSA po radioterapii	126
14.3.5.	Badanie palcem przez odbytnicę (DRE)	126
14.3.6.	Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) i biopsja	126
14.3.7.	Scyntygrafia kości	126
14.3.8.	Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny	126
14.4.	Kiedy należy prowadzić obserwację?	126
14.5.	Zalecenia obserwacji chorych po leczeniu radykalnym	127
14.6.	Piśmiennictwo	127
15.	Obserwacja po leczeniu hormonalnym	129
15.1.	Wprowadzenie	129
15.2.	Cel obserwacji	129
15.3.	Metody obserwacji	129
15.3.1.	Monitorowanie stężenia PSA	129
15.3.2.	Monitorowanie poziomu kreatyniny, hemoglobiny i czynności wątroby	129
15.3.3.	Zdjęcia rentgenowskie kości, ultrasonografia i zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej	130
15.4.	Monitorowanie stężenia testosteronu	130
15.5.	Monitorowanie powikłań metabolicznych	131
15.6.	Kiedy należy prowadzić obserwację?	131
15.6.1.	Chorzy na RGK bez przerzutów (M0)	131
15.6.2.	Chorzy na RGK z przerzutami (M1)	131
15.6.3.	Chorzy na RGK hormonoopornego	131
15.7.	Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu hormonalnym	132
15.8.	Piśmiennictwo	132

16.	Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej występującej po leczeniu radykalnym	135
16.1.	Wprowadzenie	135
16.2.	Definicje	135
16.2.1.	Definicja niepowodzenia leczenia	135
16.2.2.	Definicja nawrotu	135
16.3.	Nawrót miejscowy lub uogólniony	135
16.3.1.	Definiowanie wznowy miejscowej lub uogólnionej	136
16.4.	Ocena progresji PSA	136
16.4.1.	Postępowanie diagnostyczne w przypadku nawrotu biochemicznego po RP	137
16.4.2.	Badania diagnostyczne przy wznowie biochemicznej po radioterapii	139
16.4.3.	Postępowanie diagnostyczne u chorych z nawrotem biochemicznym	139
16.5.	Postępowanie lecznicze w przypadku nawrotu wyłącznie biochemicznego	139
16.5.1.	Radioterapia w przypadkach nawrotu wyłącznie biochemicznego po RP	140
16.5.1.1.	<i>Dobór dawki, zakresu napromieniania i toksyczność</i>	141
16.5.2.	Leczenie hormonalne (HT)	142
16.5.2.1.	<i>Adjuwantowa terapia hormonalna po radykalnej prostatektomii</i>	142
16.5.2.2.	<i>Pooperacyjna HT z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego</i>	142
16.5.3.	Obserwacja	144
16.5.4.	Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej po RP	144
16.6.	Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej (PSA) po radioterapii	145
16.6.1.	Ratunkowa RP	145
16.6.1.1.	<i>Podsumowanie zagadnienia ratunkowej załonowej radykalnej prostatektomii (RRP)</i>	146
16.6.2.	Ratująca kriochirurgiczna ablacja stercza (CSAP) w przypadku niepowodzenia radioterapii	146
16.6.3.	Ratunkowa brachyterapia (BT) z powodu niepowodzenia radioterapii	146
16.6.4.	Obserwacja	147
16.6.5.	Ablacja stercza zogniskowaną falą ultradźwiękową o wysokiej energii (HIFU)	147
16.6.6.	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku nawrotu PSA po radioterapii	148
16.7.	Zalecenia dotyczące terapii drugiego rzutu po leczeniu radykalnym	148
16.8.	Piśmiennictwo	149
17.	RGK oporny na kastrację (CRPC)	157
17.1.	Wprowadzenie	157
17.1.1.	Mechanizmy niezależne od receptora androgenowego	158
17.1.2.	Mechanizmy zależne od AR	158
17.2.	Definicja nawrotu raka stercza po kastracji	158
17.3.	Ocena wyników leczenia w androgenoniezależnym RGK	159

17.3.1.	Stężenie PSA jako marker odpowiedzi na leczenie	159
17.3.2.	Inne parametry	159
17.3.3.	Punkty końcowe prób klinicznych	160
17.4.	Zalecenia dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie	160
17.5.	Ablacja androgenowa w RGK niezależnym od kastracji	160
17.6.	Wtórne leczenie hormonalne	160
17.7.	Zespół odstawienia antyandrogenu	161
17.8.	Inne metody leczenia po pierwotnej terapii hormonalnej	162
17.8.1.	Bikalutamid	162
17.8.2.	Zmiana na inną terapię antyandrogenową	162
17.8.3.	Odstawienie antyandrogenu przy równoczesnym włączeniu ketokonazolu	162
17.8.4.	Estrogeny	162
17.8.5.	Przyszłość leków antyandrogennych	162
17.8.5.1.	<i>MDV3100</i>	162
17.8.5.2.	<i>Octan abirateronu</i>	163
17.9.	Terapia niehormonalna (leki cytotoksyczne)	163
17.9.1.	Wybór momentu rozpoczęcia chemioterapii w przerzutowym HRPC	164
17.9.2.	Taksany w terapii skojarzonej w HRPC	164
17.9.3.	Mitoksantron w połączeniu z kortykosteroidami	164
17.9.4.	Alternatywne schematy lecznicze	165
17.9.5.	Estramustyna w terapiach skojarzonych	165
17.9.6.	Doustny cyklofosfamid	165
17.9.7.	Cisplatyna i karboplatyna	165
17.9.8.	Suramina	165
17.9.9.	Leki niecytotoksyczne: szczepionki	165
17.9.10.	Terapia celowana na kości	165
17.9.11.	Chemioterapia ratująca	166
17.10.	Możliwości leczenia paliatywnego	166
17.10.1.	Bolesne przerzuty do kości	166
17.10.2.	Najczęstsze powikłania z powodu przerzutów do kości	167
17.10.3.	Bisfosfoniany	167
17.11.	Podsumowanie leczenia po terapii hormonalnej	168
17.12.	Zalecenia dotyczące leczenia cytotoksycznego CRPC	168
17.13.	Zalecenia dotyczące leczenia paliatywnego CRPC	168
17.14.	Piśmiennictwo	169
18.	Skróty użyte w tekście	181

1. Wprowadzenie

EAU Guidelines Group for Prostate Cancer przygotowała wytyczne postępowania z chorymi na raka gruczołu krokowego (RGK) oparte na konkretnych przypadkach. W przedstawionych poniżej zaleceniach każdej informacji przypisano odpowiedni poziom dowodu naukowego (LE) i/lub stopień zaleceń (GR) [1]. Zalecenia zostały uszeregowane celem zapewnienia przejrzystości pomiędzy dowodami a zaleceniami (tab. 1 i tab. 2).

W skład EAU Guidelines Group for Prostate Cancer weszli: urolodzy, radiolodzy, onkolodzy kliniczni oraz anatomopatolodzy. Należy podkreślić, że obecnie wytyczne zawierają informacje na temat leczenia indywidualnego pacjenta zgodnie ze standardowym podejściem.

1.1. Metodologia

Zasady postępowania zawarte w aktualnych rekomendacjach powstały po zapoznaniu się przez członków zespołu z literaturą dotyczącą tego tematu [1]. Bazy MEDLINE, Embase and Web of Science zostały przeszukane celem znalezienia prac oryginalnych, prac poglądowych, artykułów redakcyjnych, które dotyczyły „epidemiologii”, „czynnika ryzyka”, „rozpoznania”, „określenia stopnia zaawansowania”, „leczenia” raka gruczołu krokowego. Tworząc zalecenia, zastosowano również słownictwo bazy systemu Medical Subject Headings, łącząc zwrot „rak gruczołu krokowego” z terminami „rozpoznanie”, „badanie przesiewowe”, „aktywna obserwacja”, „radykalna prostatektomia”, „radioterapia z pól zewnętrznych”, „brachyterapia”, „ablacja androgenowa”, „chemioterapia”, „wznowa”, „leczenie ratujące”, „obserwacja” w taki sposób, aby zapewnić odpowiednią czułość wyszukiwania. Prace naukowe, z którymi zapoznał się panel ekspertów, zostały wydrukowane w okresie 01.2009–01.2010. W sumie znaleziono 11 834 rekordów we wszystkich bazach danych. Eksperti zapoznali się z piśmiennictwem według schematu ocen zaadaptowanym przez Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (tab. 1) [2].

1.2. Historia publikacji

Zalecenia postępowania z chorymi na raka gruczołu krokowego opublikowano po raz pierwszy w 2001 roku, po czym zostały częściowo uaktualnione w latach 2003 i 2007. W roku 2009 zostały wydane ponownie w pełnej wersji. Bieżąca publikacja z 2010 roku wprowadza istotne zmiany: wprowadzono zmiany we wszystkich rozdziałach z wyjątkiem rozdziałów 2, 4, 7, 14. Zalecenia postępowania są dostępne w różnych wersjach, w tym w formie skróconej wersji przewodnika i innych licznych opracowań. Wszystkie teksty znajdują się na stronie internetowej <http://www.uroweb.org.professional-resources/guidelines/>.

Tab. 1. Poziom dowodu naukowego

Poziom	Rodzaj dowodu
1a	Dowód uzyskany z metaanalizy badań randomizowanych
1b	Dowód uzyskany na podstawie przynajmniej jednego badania randomizowanego
2a	Dowód uzyskany na podstawie jednego prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji
2b	Dowód uzyskany na podstawie przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego
3	Dowód uzyskany na podstawie prawidłowo zaprojektowanego niedoświadczalnego badania, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy przypadki kliniczne
4	Dowód oparty na raporcie komitetu ekspertów bądź opinii lub doświadczeń klinicznych wybitnych autorytetów naukowych

Zmodyfikowano na podstawie Sackett i wsp. [2]

Tab. 2. Stopień zaleceń

Stopień	Istota zaleceń
A	Oparte na badaniach klinicznych dobrej jakości i zawartości, zawierające konkretne zalecenia i przynajmniej jedno badanie randomizowane
B	Oparte na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez badań randomizowanych
C	Stworzone mimo braku dobrej jakości badań klinicznych

Zmodyfikowano na podstawie Sackett i wsp. [2]

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

1.3. Piśmiennictwo

1. Aus G, Chapple C, Hanus T, Irani J, Lobel B, Loch T, Mitropoulos D, Parsons K, Plass K, Schmid H-P. The European Association of Urology (EAU) Guidelines Methodology: A Critical Evaluation. *Eur Urol* 2009 Nov; 56(5): 859–864.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657895>
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed March 2010]

2. Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest obecnie uznany za jeden z największych problemów medycznych. W Europie RGK jest najczęstszym nowotworem litym rozpoznawanym w 214 przypadkach na 1000 mężczyzn, przewyższając liczbę rozpoznawanych nowotworów płuc i jelita grubego [1]. RGK jest drugą co do częstości przyczyną zgonów spośród chorób nowotworowych u mężczyzn [2]. Ponadto od roku 1985 odnotowuje się niewielki wzrost liczby zgonów z powodu RGK w większości krajów, nawet gdzie RKG nie występuje często [3]. RGK częściej występuje wśród starszych mężczyzn. Z tego powodu jest istotnym problemem medycznym w krajach rozwiniętych. RGK stanowi około 15% nowotworów rozpoznawanych wśród mężczyzn, a w krajach rozwijających się nowotwór ten stanowi odpowiednio 4% [4]. Należy podkreślić znaczne zróżnicowanie pomiędzy regionami w zapadalności na RGK. W Szwecji, gdzie przewidywany czas życia jest długi, a prawdopodobieństwo zgonu z powodu uzależnienia od nałogu tytoniowego niewielkie, prawdopodobieństwo wykrycia RGK w 2004 roku wynosiło 37% wśród wszystkich nowo wykrytych nowotworów u mężczyzn [5].

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

2.1. Piśmiennictwo

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar; 16(3): 481–488.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718248>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar; 58(2): 71–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul; 90(2): 162–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001 Oct; 37(Suppl 8): S4–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602373>
5. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67_suppl/3.pdf

3. Klasyfikacja

Klasyfikację TNM (*Tumour Node Metastasis*) zaawansowania RGK w 2009 roku przedstawia tabela 3 [1].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM (*Tumor Node Metastasis*) zaawansowania RGK

T – Guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego ani nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w <5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w >5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia się stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego ¹
T2a	Guz zajmuje połowę jednego z płatów lub mniej
T2b	Guz zajmuje więcej niż połowę jednego z płatów, ale nie dwa płaty
T2c	Guz zajmuje dwa płaty
T3	Guz nacieka torebkę gruczołu krokowego ²
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne) z jednoczesnym naciekiem mikroskopowym szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu i/lub ścianę miednicy
N – Okoliczne (regionalne) węzły chłonne³	
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych
M – Przerzuty odległe⁴	
MX	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzut(y) do kości
M1c	Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

¹ Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz niewyczuwalny w badaniu palpacyjnym ani niewidoczny w badaniach obrazowych klasyfikowany jest jako T1c.

² Guz naciekający wierzchołek gruczołu krokowego lub torebkę narządu (lecz bez jej przekroczenia), klasyfikowany jest jako pT3, a nie pT2.

³ Przerzuty nie większe niż 0,2 cm mogą być opisywane jako pN1.

⁴ Jeżeli przerzuty są liczne, podstawę klasyfikacji stanowi przerzut najbardziej zaawansowany.

Grupy rokownicze

Grupa I	T1a–c	N0	MO PSA <10	Gl.s. ≤6
	T2a	N0	MO PSA <10	Gl.s. ≤6
Grupa IIA	T1a–c	N0	MO PSA <20	Gl.s. 7
	T1a–c	N0	MO PSA ≥10 <20	Gl.s. ≤6
Grupa IIB	T2a, b	N0	MO PSA <20	Gl.s. ≤7
	T2c	N0	MO dowolna wartość PSA	dowolna Gl.s.
	T1–2	N0	MO PSA ≥20	dowolna Gl.s.
	T1–2	N0	MO dowolna wartość PSA	Gl.s. ≥8
Grupa III	T3a, b	N0	MO dowolna wartość PSA	dowolna Gl.s.
Grupa IV	T4	N0	MO dowolna wartość PSA	dowolna Gl.s.
	dowolne T	N1	MO dowolna wartość PSA	dowolna Gl.s.
	dowolne T	dowolne N	MO dowolna wartość PSA	dowolna Gl.s.

Uwaga: W przypadku, gdy wynik PSA jest dostępny, a wynik w skali Gleasona nie jest dostępny lub PSA nie jest dostępny, a Gleason jest dostępny, należy zastosować grupowanie na podstawie kategorii cT.

3.1. Skala Gleasona

Najpowszechniej stosowanym systemem do oceny stopnia złośliwości gruczolakoraka stercza jest skala Gleasona (*Gleason score* – Gl.s.) [2]. Złośliwość RGK można określić w skali Gleasona jedynie na podstawie histopatologicznej oceny materiału pochodzącego z biopsji rdzeniowej lub preparatu uzyskanego operacyjnie; badanie cytologiczne nie ma w tym względzie zastosowania.

Skala Gleasona jest sumą punktów odzwierciedlających dwa dominujące typy złośliwości w danym guzie (od 1 do 5). Skala ta uwzględnia stopniowanie złośliwości w zakresie od 2 do 10, przy czym 2 odpowiada złośliwości (agresywności) najmniejszej, a 10 złośliwości największej. Utkanie można uznać za odpowiadające „dominującemu” typowi złośliwości, jeżeli obejmuje ono co najmniej 5% materiału tkankowego uzyskanego metodą biopsji [3].

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

3.2. Piśmiennictwo

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; 243–248.
<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471222887.html>
2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974 Jan; 111(1): 58–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813554>
3. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005 May; (Suppl), 216: 20–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>

4. Czynniki ryzyka

Czynniki odpowiedzialne za rozwój RGK nie zostały jeszcze dobrze poznane, jednak zidentyfikowano kilka z nich. Trzy najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju RGK to: podeszły wiek, pochodzenie etniczne, czynniki dziedziczne. Ryzyko rozwoju RGK u mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia zachorowali na ten nowotwór, jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie chorują lub nie chorowali na RGK. Ryzyko rozwoju RGK u mężczyzn mających co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia chorujących na ten nowotwór jest 5–11-krotnie większe niż u pozostałych [1, 2].

Prawdziwa postać dziedziczna RGK występuje u niewielkiej grupy chorych (stanowi ona około 9% wszystkich raków stercza). Rozpoznaje się ją, jeżeli nowotwór występuje u >3 krewnych lub u co najmniej dwóch, u których rak powstał w młodym wieku (przed 55. rokiem życia) [3]. Dziedziczny RGK zwykle rozpoznaje się 6–7 lat wcześniej niż przypadki niedziedziczne, ale poza tym nie różni się w inny sposób [4].

Wykrywalność RGK na podstawie badania autopsyjnego jest prawie taka sama na całym świecie [5]. Zjawisko to pozostaje w wyraźnej sprzeczności z różną zapadalnością, określoną na podstawie przesłanek klinicznych (*clinical incidence*) w różnych regionach geograficznych. W USA i Europie Północnej jest ona duża, w Azji Południowo-Wschodniej mała [6]. Jednak ryzyko zachorowania na RGK zwiększy się, jeżeli Japończyk przeniesie się z Japonii na Hawaje, a jeżeli zamieszka w Kalifornii, ryzyko to zbliży się do ryzyka charakterystycznego dla Amerykanów [7] (poziom dowodu: 2).

Spostrzeżenia te wskazują, że czynniki środowiskowe (zewnętrzne) sprzyjają przemianie tzw. postaci utajonych RGK (*latent RGK*) w postaci klinicznie jawne. Czynniki takie jak dieta, wzorce zachowań seksualnych, spożycie alkoholu, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe i narażenie na czynniki zawodowe wymieniane były wśród możliwych czynników etiologicznych RGK [8].

Rak gruczołu krokowego może stanowić doskonały model do zastosowania strategii zapobiegawczych, takich jak dieta czy prewencyjna interwencja farmakologiczna, z powodu szeregu swoistych cech, takich jak: wysoka zapadalność na ten nowotwór, długi okres bezobjawowy, hormonozależność, dostępność markerów surowiczych (PSA) oraz występowanie histologicznych zmian przednowotworowych (PIN). Czynniki dietetyczne/żywniowe,

które mogą wpływać na rozwój choroby, to całkowite spożycie kalorii (odzwierciedlane przez BMI), ilość tłuszczów w diecie, spożycie gotowanego mięsa, składników mikroodżywczych i witamin (karotenoidy, retinoidy, witaminy C, D i E), spożycie warzyw i owoców, składników mineralnych (wapnia, selenu), fitoestrogenów (izoflawonów, flawonoidów oraz lignanów). Ponieważ większość dostępnych publikacji opiera się na badaniach porównawczych, wiele kwestii pozostaje do zbadania metodami medycyny opartej na faktach. Obecnie prowadzone randomizowane badania kliniczne być może pozwolą wyjaśnić rolę tych czynników i potencjalną możliwość wykorzystania ich w skutecznej prewencji raka stercza [9].

Podsumowując, należy stwierdzić, że czynniki dziedziczne mają istotny wpływ na ryzyko powstania klinicznie jawnego RGK, a ryzyko to ponadto modyfikowane jest przez uwarunkowania środowiskowe.

Kluczowe znaczenie ma zatem znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy dowody zgromadzone dotychczas są wystarczającą podstawą do zalecania zmian trybu życia (zmniejszenie spożycia tłuszczów zwierzęcych oraz zwiększenie spożycia owoców, kasz, wyrobów mącznych i warzyw) w celu ograniczenia ryzyka zachorowania na RGK [10]. Mężczyznom, których krewni chorowali na RGK, należy przekazać informację, iż istnieje kilka przesłanek przemawiających za powstrzymaniem rozwoju RGK poprzez zmianę diety (poziom dowodu: 2–3).

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

4.1. Piśmiennictwo

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17(4): 337–347.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251225>
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996 Jan; 77(1): 138–143.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630920>
3. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Apr; 89(8): 3367–3371.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>
4. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002 Sep; 168(3): 906–913.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov; 20(5): 680–688.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>
6. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul; 90(2): 162–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb; 33(2): 223–230.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6693200>
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul; 4(7): 519–527.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229477>
9. Schmid H-P, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Dräger B J. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention. Recent Results Cancer Res* 2007; 174: 101–107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302190>
10. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205(Suppl): 50–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144904>

5. Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie nowotworu

Badania przesiewowe masowe lub wybranych grup to badania prowadzone u osób bez objawów choroby, będących w grupie ryzyka zachorowania na daną chorobę. Przeważnie są one prowadzone jako część badania lub próby klinicznej i są inicjowane przez osoby odpowiedzialne za te badania. W odróżnieniu od nich wczesne wykrywanie lub skreening okazjonalny obejmują informacje zebrane na podstawie pojedynczych przypadków, które są inicjowane przez samych pacjentów i/lub ich lekarzy. Pierwszorzędowy punkt końcowy obu rodzajów badań przesiewowych obejmuje dwa aspekty:

1. Zmniejszenie śmiertelności z powodu RGK. Celem nie jest wykrywanie coraz większej liczby przypadków raka, a punktem końcowym nie jest przeżycie chorych, ponieważ przeżycie jest ściśle uzależnione od czasu, jaki upływa od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia.
2. Jakość życia wyraża się jako liczba lat życia skorygowanych jego jakością (QUALYs).

Krzywe śmiertelności w różnych krajach przybierają różny kształt [1]. Spadek śmiertelności zaobserwowano w Stanach Zjednoczonych, Austrii, Wielkiej Brytanii i Francji, podczas gdy w Szwecji 5-letnie przeżycie wydłużyło się w latach 1960–1988, prawdopodobnie z powodu większej liczby rozpoznań i wykrycia raków nieistotnych klinicznie [2]. Jednakże tendencja ta nie została potwierdzona w podobnych badaniach przeprowadzonych w Holandii [3]. Zmniejszona śmiertelność wśród chorych na RGK w Stanach Zjednoczonych przypisywana jest często agresywnej polityce badań przesiewowych. Należy pamiętać, iż nie mamy dowodów na to, że badania przesiewowe oparte o oznaczanie stężenia PSA zmniejszają śmiertelność z powodu raka stercza [4] (poziom dowodu: 2).

Nierandomizowane badanie przesiewowe przeprowadzone w Tyrolu (Austria) być może potwierdza hipotezę, że skreening może odpowiadać za zmniejszenie śmiertelności z powodu RGK. Program wczesnego wykrywania i leczenia był utożsamiany z 33% spadkiem śmiertelności w Tyrolu z powodu RGK w porównaniu z pozostałą częścią Austrii [5] (poziom dowodu: 2b). Niską śmiertelność uzyskano również u mężczyzn z Kanady poddanych badaniu przesiewowemu w kierunku RGK [6], jednakże wyniki te były kwestionowane [7]. Działania przypisywane badaniom przesiewowym były również sprzeczne z wynikami uzyskanymi w badaniu porównawczym pomiędzy obszarem zurbanizowanym miasta Seattle (populacja poddana aktywnemu skreeningowi) i stanem Connecticut (mniejszy odsetek populacji poddanej badaniom przesiewowym) [8]. Badanie nie ujawniło różnic, jeżeli chodzi o zmniejszenie śmiertelności z powodu RGK (poziom dowodu: 2b), mimo rozbieżności w sposobie oznaczania PSA i leczeniu.

Długo oczekiwane wyniki dwóch prospektywnych, randomizowanych prób klinicznych zostały opublikowane w 2009 roku. Do badania przesiewowego zakwalifikowano 76 693 mężczyzn w 10 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych celem rozpoznania nowotworów: stercza, płuca, jelita grubego i jajnika (PLCO). W grupie tej wykonywano coroczne badanie przesiewowe w kierunku RGK (oznaczano poziom PSA i badano gruczoł krokowy palcem przez odbytnicę). W grupie kontrolnej zastosowano zwykłą opiekę medyczną. W grupie objętej badaniem przesiewowym po 7 latach obserwacji zapadalność na RGK (na 10 000 osób na rok) wyniosła 116 (2820 przypadków nowotworu) i w grupie kontrolnej 95 (2322 przypadków nowotworu) (stosunek zapadalności 1,22) [9]. Śmiertelność na 10 000 osób na rok wyniosła 2,0 (50 zgonów) w grupie poddanej badaniu przesiewowemu i 1,7 (44 zgony) w grupie kontrolnej (stosunek śmiertelności 1,13). Dane po 10 latach były w 67% kompletne i spójne z poprzednimi wynikami. Wnioski z projektu PLCO okazały się następujące: śmiertelność z powodu RGK była bardzo niska i nie różniła się znacząco pomiędzy badanymi grupami (poziom dowodu: 1b). The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) objęło grupę 162 243 mężczyzn z 7 krajów pomiędzy 55. i 69. rokiem życia. Mężczyźni zostali randomowo przypisani do grupy, w której oznaczano PSA średnio raz na 4 lata lub do grupy kontrolnej niepodlegającej badaniu przesiewowemu. Podczas obserwacji (mediana 9 lat) łączna zapadalność na RGK wyniosła 8,2% w pierwszej grupie i 4,8% w grupie kontrolnej [10]. Stosunek liczby zgonów między grupami wyniósł 0,80 (grupa poddana badaniu przesiewowemu/grupa kontrolna).

Różnica w całkowitym ryzyku zgonu z powodu RGK pomiędzy grupą w badaniu przesiewowym a grupą kontrolną wyniosła 0,71 zgonów na 1000 mężczyzn. Oznacza to, że 1410 mężczyzn musiałoby zostać objętych badaniem przesiewowym i 48 przypadków raka musiałoby być leczonych, by ustrzec jednego mężczyznę przed zgonem z powodu RGK. Badacze ERSPC uznali, że badanie przesiewowe w kierunku raka stercza oparte o oznaczanie

poziomu PSA zmniejszyło śmiertelność z powodu raka stercza o 20%, ale wiązało się z rozpoznaniem nowotworu u nadmiernej liczby mężczyzn (*over-diagnosis*) (poziom dowodu: 1b).

Oba badania spotkały się z dużym zainteresowaniem i były szeroko komentowane. W badaniu PLCO chęć współpracy w realizacji projektu wśród chorych wyniosła 85% przy oznaczaniu PSA i 86% dla badania palcem przez odbytnicę. Jednakże współczynnik zafałszowania danych osiągnął 40% w pierwszym roku i wzrósł do 52% po 6 latach dla badania PSA, a dla DRE wynosił od 41 do 46%. Na powtórne biopsje zgodę wyraziło tylko 40–52% chorych w porównaniu z 86% chorych w badaniu ERSPC. Skutkiem tego na podstawie wyników badania PLCO nie będzie można nigdy jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy badanie przesiewowe może wpłynąć na śmiertelność z powodu raka stercza.

W badaniu ERSPC prawdziwą korzyść będzie można zaobserwować dopiero po 10–15 latach obserwacji, ponieważ po tym okresie może mieć znaczenie 41% zmniejszenie występowania przerzutów w grupie objętej badaniem przesiewowym.

Opierając się na wynikach dwóch wspomnianych dużych badań randomizowanych, większość organizacji urologicznych, jeżeli nie wszystkie, przyjęła, że obecnie ogólnopopulacyjne badania przesiewowe w kierunku raka stercza nie są uzasadnione. Wydaje się, że wczesne wykrywanie (skrening okazjonalny) powinno być proponowane mężczyznom o ugruntowanej wiedzy medycznej (zobacz także rozdział 6, Rozpoznanie).

Dwa kluczowe aspekty pozostają nadal nierozwiązane i oparte na doświadczeniu klinicznym:

- w jakim wieku powinno rozpoczynać się działania zmierzające do wczesnego wykrycia nowotworu;
- jaki powinien być odstęp między kolejnymi oznaczeniami PSA i badaniem DRE.

Określenie wyjściowego poziomu PSA w wieku 40 lat i następujących po nim oznaczeń przesiewowych w odpowiednich odstępach czasu jest uzasadnione [11] (stopień zaleceń: B). Odstęp pomiędzy badaniami przesiewowymi wynoszący 8 lat może być wystarczający u mężczyzn z PSA ≤ 1 ng/ml [12]. Dalsze oznaczenia poziomu PSA nie są konieczne u mężczyzn mających więcej niż 75 lat i z wyjściowym poziomem PSA ≤ 3 ng/ml, w związku z niewielkim ryzykiem zgonu z powodu RGK [13].

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

5.1. Piśmiennictwo

1. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001 Jun; 92(6): 893–898.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11351313>
2. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996 Sep; 88(17): 1216–1221.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780631>
3. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971–1989. *Int J Cancer* 1999 May; 81(4): 551–554.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225443>
4. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007 Apr; 18(3): 279–285.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206534>
5. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001 Sep; 58(3): 417–424.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549491>
6. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38(2): 83–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973093>
7. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999 Feb; 40(2): 130–134.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386474>

8. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002 Oct; 325(7367): 740.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364300>
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360(13): 1310–1319.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360(13): 1320–1328.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>
11. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rübber H. [Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. *Urology A* 2010 Feb; 49(2): 181–189. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180057>
12. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/ml or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005 Feb; 65(2): 343–346.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>
13. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2008 Apr; 174(2)(Suppl 1): 600 abstract #1751.

6. Rozpoznanie*

Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi pozwalającymi rozpoznać RGK są: badanie gruczołu palcem przez odbytnicę (*digital rectal examination* – DRE), oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antigen* – PSA) w surowicy oraz ultrasonografia przezodbytnicza (*transrectal ultrasonography* – TRUS). Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach stercza pobranych metodą biopsji rdzeniowej (*biopsy cores*) lub w preparatach pooperacyjnych. Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza i zasięgu nowotworu.

6.1. Badanie *per rectum* (DRE)

Większość RGK znajduje się w strefie obwodowej (*peripheral zone*) gruczołu krokowego. Nowotwór można wykryć wykonując DRE, jeżeli jego objętość wynosi co najmniej 0,2 ml. Nieprawidłowy wynik badania DRE jest bezwzględnym wskazaniem do wykonania biopsji. U około 18% pacjentów RGK jest wykrywany na podstawie tylko nieprawidłowego wyniku DRE, niezależnie od poziomu PSA [1] (poziom dowodu: 2a). Nieprawidłowy DRE u chorych ze stężeniem PSA <2 ng/ml ma dodatnią wartość przepowiadającą (PPV) wynoszącą od 5–30% [2] (poziom dowodu: 2a).

6.2. Swoisty antygen sterczowy (PSA)

Rozpoznawanie RGK zostało zrewolucjonizowane przez wprowadzenie oznaczania stężenia PSA w surowicy [3]. PSA jest protezą serynową podobną do kalikreiny, produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy stercza. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla RGK, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej stercza. Zwiększenie stężenia PSA w surowicy wykrywa się u chorych na łagodny rozrost stercza, zapalenie stercza lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru

* Podziękowanie: Rozdział 6.4. powstał m.in. na podstawie „Wytycznych AUO Study Group Urologie Oncology of the Austrian Society of Urologists and Andrologists” (W. Hötl, W. Loidl, M. Rauchenwald, M. Müller, M. Klimpfinger, A. Schratte-Sehn, C. Brössner).

nowotworu złośliwego. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest lepszym czynnikiem prognostycznym, pozwalającym precyzyjniej przewidzieć raka niż nieprawidłowe badanie DRE lub TRUS [4].

Obecnie dostępnych jest wiele różnych zestawów diagnostycznych (*diagnostic kits*) służących do określenia stężenia PSA w surowicy. Dotychczas jednak nie określono w tym względzie międzynarodowego standardu do powszechnego stosowania [5]. Poziom PSA w surowicy jest parametrem ciągłym: im wyższa wartość, tym bardziej prawdopodobne jest istnienie RGK (tab. 4). Oznacza to, że nie ma powszechnie akceptowanego poziomu odcięcia lub górnej granicy normy. U wielu mężczyzn można wykryć nowotwór mimo niskiego poziomu PSA w surowicy, co zostało wydatnie podkreślone w jednym z ostatnich badań dotyczących zapobiegania nowotworom w Stanach Zjednoczonych [6] (poziom dowodu: 2a). Tabela 4 przedstawia odsetek przypadków RGK w stosunku do poziomu PSA u 2950 mężczyzn w grupie placebo i z PSA o prawidłowych wartościach.

Tab. 4. Ryzyko rozwoju RGK przy niskich wartościach PSA

Poziom PSA (ng/ml)	Ryzyko RGK
0–0,5	6,6%
0,6–1	10,1%
1,1–2	17,0%
2,1–3	23,9%
3,1–4	26,9%

PSA = swoisty antygen sterczowy

Istotnym zagadnieniem, związanym z obniżeniem wartości progowej stężenia PSA, jest zapobieżenie wykrywaniu raków niemających znaczenia klinicznego (*insignificant cancers*), które – zgodnie z ich „historią naturalną” – nie stwarzają zagrożenia dla życia chorego [7]. Dotychczas nie dysponujemy na tyle długimi obserwacjami, na podstawie których można zalecić optymalną wartość progową stężenia PSA stanowiącą wskazanie do biopsji stercza w celu wykrycia RGK niewyczuwalnego na podstawie DRE, jednak mającego znaczenie kliniczne (poziom dowodu: 3).

Swoistość stężenia PSA we wczesnym wykrywaniu RGK można zwiększyć stosując kalkulacje tego miernika. Są to: gęstość PSA (*PSA density*), gęstość PSA w odniesieniu do strefy przejściowej stercza (*PSA TZ density*), stężenia PSA swoiste dla wieku (*age-specific reference ranges*), pochodne PSA. Jednakże pochodne te i pewne izoformy PSA (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) mają ograniczone zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej i z tego względu nie zostały włączone do niniejszych zaleceń.

6.2.1. Stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA (f/t PSA)

Stosunek wolnego do całkowitego PSA (f/t PSA) jest jednym z najdokładniej zbadanych i najpowszechniej stosowanych w praktyce klinicznej wartości służących do odróżnienia BPH od RGK. Stosunek ten określa ryzyko RGK u mężczyzn, u których całkowity poziom PSA mieścił się między 4 a 10 ng/ml przy prawidłowym badaniu DRE. W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu RGK wykrywany jest w biopsji u 56% mężczyzn z f/t PSA <0,10, ale tylko u 8%, jeśli f/t PSA >0,25 [8] (poziom dowodu: 2a). Mimo to obliczenie f/t PSA powinno być stosowane z pewną dozą ostrożności, ponieważ niektóre czynniki mogą wpłynąć na jego wartość. Na przykład wolne PSA jest niestabilne zarówno w temperaturze 4°C, jak i w temperaturze pokojowej. Co więcej, metody oznaczania mogą różnić się między sobą i współwystępujący w sterczu BPH może doprowadzić do „efektu rozcieńczenia” [9]. F/t PSA jest klinicznie bez znaczenia przy całkowitych wartościach PSA >10 ng/ml, gdy obserwujemy chorych z rozpoznaniem RGK.

6.2.2. Tempo wzrostu stężenia PSA (PSA velocity – PSA V), czas podwojenia PSA (PSA DT)

Istnieją dwie metody wykorzystywane do pomiaru PSA w czasie. Są to:

- tempo wzrostu stężenia PSA (PSA V), definiowane jako bezwzględny wzrost w ciągu roku stężenia PSA (ng/ml/rok) [10] (poziom dowodu: 1b);
- czas podwojenia PSA (PSA DT), który mierzy wykładniczy wzrost stężenia PSA w czasie, odzwierciedlając względną zmianę [11].

Wartości te mogą pełnić rolę predykcyjną u chorych leczonych z powodu RGK [12]. Jednakże ich przydatność w rozpoznawaniu RGK jest ograniczona z powodu dużych możliwości zafałszowania (całkowita wielkość stercza, BPH), zmian w przedziale czasu, kiedy były oznaczane oraz wzrostu/obniżeniu PSA V i PSA DT w czasie. Badania prospektywne pokazały, że wartości te nie zapewniają dodatkowych informacji w stosunku do oznaczeń samego PSA [13–16].

6.2.3. Marker RGK3

W odróżnieniu do markerów zawartych w surowicy krwi opisywanych powyżej, swoisty dla stercza marker niekodującego mRNA, RGK3, jest oznaczany w osadzie moczu uzyskanym po masażu stercza. Główną zaletą RGK3 w stosunku do PSA jest wyższa czułość i swoistość. Poziom RGK3 wykazuje niewielki, ale znaczący wzrost pola pod krzywą (*area under the curve* – AUC) dla potwierdzających raka biopsji [17], nie będąc zależnym od wielkości stercza czy zapalenia stercza [18–20]. Istnieją sprzeczne dane na temat, czy poziom RGK3 zależy od złośliwości nowotworu. Mimo że RGK3 może mieć potencjalną wartość w rozpoznawaniu raka stercza u mężczyzn z wyjściowymi niepotwierdzającymi jego obecności wynikami biopsji przy podwyższonym poziomie PSA, oznaczanie RGK3 należy traktować jako eksperyment medyczny. W niedalekiej przyszłości liczne molekularne testy diagnostyczne mogą zyskać znaczenie kliniczne, np. wykrywanie swoistej dla RGK fuzji genowej *TMPRSS2-erg* w osadzie moczu po masażu stercza [21, 22].

Jak dotąd żaden z wymienionych wyżej markerów nie został zaakceptowany do rutynowego stosowania umożliwiając wykrycie RGK. Biopsja stercza nadal pozostaje podstawowym sposobem potwierdzenia obecności RGK.

6.3. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)

Klasyczny obraz RGK w postaci obszaru hypoechogenicznego w strefie obwodowej stercza nie zawsze jest widoczny [23]. TRUS w skali szarości nie jest w stanie jednoznacznie rozróżnić obszarów raka stercza. Nie przyniesie zatem korzyści zastąpienie biopsji regularnych biopsjami celowanymi nakierowanymi na podejrzane obszary stercza. Jednakże dodatkowe biopsje podejrzanych obszarów mogą być przydatne.

6.4. Biopsja stercza

6.4.1. Pierwsza biopsja

Konieczność wykonania biopsji stercza powinna być określona na podstawie poziomu PSA i/lub nieprawidłowego badania palcem przez odbytnicę. Biologiczny wiek pacjenta, potencjalne choroby towarzyszące (ASA Index, CHARLSON Comorbidity Index) i konsekwencje związane z leczeniem także powinny być brane pod uwagę.

Jednorazowo podwyższony poziom PSA nie powinien decydować o natychmiastowej biopsji. Poziom PSA powinien być zweryfikowany po kilku tygodniach tą samą metodą oznaczania w standardowych warunkach, tj. bez ejakulacji i bez manipulacji, takich jak cewnikowanie, cystoskopia lub TUR, bez towarzyszącego zakażenia układu moczowego, w tym samym laboratorium, z zastosowaniem tych samych metod [24, 25] (poziom dowodu: 2a).

Wykonywanie biopsji pod kontrolą USG obecnie uważa się za standard. Mimo że dostęp przezodbytniczy wykorzystywany jest w większości biopsji stercza, niektórzy urolodzy preferują dostęp przezkroczywy. Odsetek wykrytych nowotworów w biopsji przezkroczywej jest porównywalny z wynikami uzyskanymi drogą biopsji przezodbytnicznej [26, 27] (poziom dowodu: 1b).

Wykonywana pod kontrolą USG biopsja przezkroczywa jest wartościową alternatywą w wybranych przypadkach, np. po usunięciu odbytnicy.

6.4.2. Powtórna biopsja

Wskazaniami do wykonywania powtórnej biopsji stercza są:

- rosnący i/lub utrzymujący się podwyższony poziom PSA, nieprawidłowy wynik DRE;
- atypowy rozrost drobnorozrazikowy (ASAp).

Optymalny moment wykonania biopsji nie został określony. Zależy on od wyniku histopatologicznego pierwszej biopsji (potwierdzenie ASAP) i wysokiego prawdopodobieństwa istnienia RGK (wysoki lub szybko wzrastające PSA, nieprawidłowe DRE, dodatni wywiad rodzinny). Im później wykonuje się powtórna biopsję, tym większy jest odsetek wykrywanych nowotworów [28].

Śródnabłonkowe nowotworzenie stercza (*prostatic intra-epithelial neoplasia* – PIN) o dużej złośliwości jako odosobnione znalezisko nie jest dalej zalecane do wykonania powtórnej biopsji [29] (poziom dowodu: 2a). Powtórna biopsja powinna być wykonywana tylko przy istnieniu innych przesłanek klinicznych, takich jak wynik badania DRE i poziom PSA. Jeśli zmiana PIN jest rozległa (np. przy mnogim pobraniu wycinków), może to być wskazaniem do wczesnego wykonania ponownej biopsji, ponieważ ryzyko wykrycia raka stercza jest zwiększone [30]. Jeśli utrzymuje się podejrzenie kliniczne raka stercza mimo ujemnych wyników biopsji, do oceny wykrycia raka stercza w przedniej części narządu może być pomocny rezonans magnetyczny. Można również wykonać biopsję pod kontrolą TRUS lub MRI podejrzanego miejsca [31].

6.4.3. Biopsja saturacyjna

Wykrywalność raka stercza po ponownej biopsji saturacyjnej wynosi od 30% do 43% i zależy od liczby wycinków rdzeniowych pobranych podczas wcześniejszych biopsji [32] (poziom dowodu: 2a). W wyjątkowych sytuacjach biopsja saturacyjna może być wykonana z zastosowaniem dostępu przekroczonego, co pozwala na wykrycie dodatkowo 38% przypadków RGK. Wysoki odsetek przypadków zatrzymania moczu (10%) jest wadą tego postępowania (trójwymiarowa biopsja stereotaktyczna) [33] (poziom dowodu: 2b).

6.4.4. Miejsca pobrania materiału i liczba wycinków rdzeniowych

W pierwszej biopsji pobiera się wycinki ze strefy obwodowej gruczołu, jak najbardziej do tyłu i bocznie. Dodatkowe wycinki należy pobrać z miejsc nieprawidłowych w badaniach DRE/TRUS. Powinny one zostać wybrane indywidualnie.

Biopsja sekstantowa nie jest uważana za wystarczającą. Przy objętości gruczołu około 30–40 ml powinno się pobrać co najmniej 8 wycinków. Pobieranie więcej niż 12 wycinków nie przynosi dodatkowych informacji [34] (poziom dowodu: 1a). W brytyjskim badaniu The British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study zalecano 10-rdzeniową biopsję [35] (poziom dowodu: 2a).

6.4.5. Diagnostyczna elektroresekcja przezcewkowa stercza (TURP)

Zastosowanie diagnostycznego TURP zamiast ponownych biopsji nie ma uzasadnienia. Odsetek wykrytych przypadków RGK nie przekracza 8%, co czyni ten zabieg nieodpowiednim narzędziem do rozpoznawania raka stercza [36] (poziom dowodu: 2a).

6.4.6. Biopsja pęcherzyków nasiennych

Wskazania do biopsji pęcherzyków nasiennych nie są wystarczająco jasno określone. Przy PSA >15–20 ng/ml biopsja ma uzasadnienie tylko wtedy, gdy jej wynik będzie miał wpływ na przebieg leczenia, tzn. jeśli wynik biopsji wyklucza radykalne usunięcie nowotworu i radioterapię z intencją wyleczenia. Przy PSA >15–20 ng/ml, prawdopodobieństwo zajęcia pęcherzyków przez nowotwór wynosi 20–25% [37] (poziom dowodu: 2a).

6.4.7. Biopsja strefy przejściowej

Prawdopodobieństwo wykrycia RGK dzięki wykonaniu biopsji strefy przejściowej (TZ) jest niskie. Wycinki z TZ powinny być pobierane w trakcie ponownej biopsji [38] (poziom dowodu: 1b).

6.4.8. Antybiotyki

Doustne lub dożylnie podawanie antybiotyków należy do standardu postępowania. Optymalne dawkowanie i czas leczenia różnią się. Lekiem z wyboru są chinolony. Za lepszy preparat uważa się ciprofloksacynę niż ofloksacynę [39] (poziom dowodu: 1b).

6.4.9. Znieczulenie miejscowe

Okołosterczowa blokada wykonana pod kontrolą USG należy do standardu postępowania [40] (poziom dowodu: 1b). Nie ma znaczenia, czy środek znieczulający jest podawany w okolicę wierzchołka, czy podstawy stercza. Przesobytne podanie miejscowego znieczulenia jest znacznie gorszym sposobem w porównaniu do okołosterczowego znieczulenia nasiękowego [41] (poziom dowodu: 1b).

6.4.10. Aspiracyjna biopsja cienkoigłowa

Aspiracyjna biopsja cienkoigłowa nie jest tak samo skuteczna jak wykonana pod kontrolą TRUS przesobytne biopsja rdzeniowa, z powodu braku uropatologów mających doświadczenie w zakresie cytologii. Co więcej, przesobytne biopsja rdzeniowa pod kontrolą TRUS zapewnia więcej informacji na temat stopnia złośliwości w skali Gleasona i zaawansowania nowotworu.

6.4.11. Powikłania

Powikłania są rzadkie (tab. 5) [42]. Niewielkie powikłania to krwiomocz makroskopowy i hematospermia. Ciężkie zakażenia po zabiegu były opisywane w <1% przypadków. Ostatnio zaobserwowany wzrost liczby pobieranych wycinków rdzeniowych nie zwiększył odsetka ciężkich powikłań wymagających leczenia. Przyjmowanie niskich dawek aspiryny nie jest już bezwzględnie przeciwwskazaniem do wykonania biopsji [43] (poziom dowodu: 1b).

Tab. 5. Odsetek powikłań przypadających na sesję biopsji, niezależnie od liczby pobranych wycinków*

Powikłania	% biopsji
hematospermia	37,4
krwawienie z pęcherza moczowego (>1 dzień)	14,5
gorączka	0,8
urosepsa	0,3
krwawienie z odbytnicy	2,2
zatrzymanie moczu	0,2
zapalenie stercza	1
zapalenie najądrzy	0,7

* Zmodyfikowano na podstawie *Consensus Guidelines NCCN*, wersja 2.2007 [42].

6.5. Ocena histopatologiczna materiału z biopsji igłowych stercza

6.5.1. Opracowanie makroskopowe i techniczne preparatu

Biopsje rdzeniowe stercza pobierane z różnych miejsc są zwykle wysyłane do oceny histopatologicznej w oddzielnych fiolkach i powinny być przygotowywane w oddzielnych kasetkach histologicznych. Przed przygotowaniem preparatu należy pamiętać o zanotowaniu liczby wycinków rdzeniowych pobranych do fiołki i długości każdego z rdzeni. Istnieje związek między długością pobranej tkanki stercza na szkiełku histologicznym a prawdopodobieństwem wykrycia raka stercza [44]. Aby uzyskać odpowiednie spłaszczenie i ustawienie pojedynczych rdzeni, należy umieścić maksymalnie 3 rdzenie w kasetce histologicznej i zastosować gąbkę lub papier, by utrzymać rdzenie właściwie rozciągnięte i płaskie [45, 46]. Celem optymalizacji wykrywania małych zmian bloki powinny być cięte w trzech poziomach [38]. Należy rutynowo gromadzić oceniane skrawki tkankowe na wypadek potrzeby dodatkowego barwienia immunologicznego.

6.5.2. Ocena mikroskopowa i wyniki

Rozpoznanie raka stercza opiera się na badaniu histopatologicznym. Jednakże pomocne może być też barwienie immunologiczne [47, 48]. Pomocnicze techniki barwienia (np. barwienie komórek podstawnych) i dodatkowe (głębsze) sekcje powinno się rozważać, jeśli istnieją podejrzone rozrosty w tkance gruczołowej [48, 49]. W przypadku trudności w interpretacji wyniku badania mikroskopowego powinno się skorzystać z konsultacji patologa z zewnętrznego ośrodka [47]. Należy używać zwięzłej, jasnej terminologii do opisywania wyników biopsji stercza [46] (tab. 6) i unikać terminów takich jak „atypia”, „gruczoły atypowe”, „prawdopodobnie złośliwy”.

Tab. 6. Terminy diagnostyczne stosowane w sprawozdaniach histopatologicznych biopsji stercza*

• Zmiany łagodne, bez cech rozrostu złośliwego. Raport może być uzupełniony opisem stwierdzonych zmian, np. zanik, przewlekłe zapalenie
• Aktywne zapalenie. Nie stwierdzono cech rozrostu złośliwego
• Atypowy rozrost gruczolakowaty (adenosis). Nie stwierdzono cech rozrostu złośliwego
• Zapalenie ziarniniakowe. Nie stwierdzono cech rozrostu złośliwego
• Wysokiej złośliwości PIN. Nie stwierdzono obecności raka gruczołowego
• Wysokiej złośliwości PIN oraz atypowe struktury gruczołowe podejrzone o raka gruczołowego
• Atypowe cewy gruczołowe podejrzone o raka gruczołowego
• Rak gruczołowy (adenocarcinoma)

* Za Van der Kwast, 2003 [45]. PIN = neoplazja śródnabłonkowa stercza

Każdemu wycinkowi należy w sprawozdaniu przypisać, jaką część pobranego rdzenia tkankowego stanowią komórki nowotworowe oraz określić stopień złośliwości w Gl.s., z zastosowaniem systemu z 2005 roku [50]. Według aktualnych międzynarodowych ustaleń, zmodyfikowana skala złośliwości Gleasona nowotworu wykrytego w sterczu obejmuje stopień dominującego (o największym zasięgu) składnika raka plus najwyższy stopień, niezależnie od jego zasięgu (bez reguły 5%). Jeżeli rak składa się głównie z nowotworu o złośliwości 4/5, rozpoznanie niewielkiej objętości (<5% utkania raka) w stopniu 2 lub 3 powinno być pominięte.

Rozpoznanie o sumie 4 w skali Gleasona lub niższej nie powinno być podawane na podstawie biopsji stercza [50]. Obecność wewnątrzprzewodowych ognisk raka i naciekanie pozatorebkowe powinno być uwzględniane w raporcie. Poza opisem cech raka w biopsjach pobranych z różnych miejsc narządu należy podać zbiorczą sumę w skali Gleasona dla całego narządu. Pomimo częstego rozpoznawania obecności nacieku okołonercowego

istnieje wiele sprzecznych dowodów na temat użyteczności nacieku jako czynnika rokowniczego [51, 52]. Odsetek (%) lub długość (mm) nowotworu w biopsji koreluje z objętością całego nowotworu, naciekiem pozatrobkowym i rokowaniem po prostatektomii [52–54] i dlatego parametry te powinny być podawane w raporcie. Długość nowotworu (mm) i procent zajęcia przez komórki raka materiału biopsji mają jednakową wartość prognostyczną [55].

Rozmiar pojedynczego, małego ogniska guczolakoraka, które znajduje się tylko w jednej z biopsji, powinien być dokładnie określony (np. <1 mm lub <1%), ponieważ może to być wskazaniem do dalszej diagnostyki przed wyborem odpowiedniej terapii. W niektórych badaniach znalezienie komórek raka na długości <3 mm w jednej biopsji o sumie 5–6 punktów w skali Gleasona często wiąże się z nieznaczącym klinicznie rakiem i ze zwiększonym ryzykiem braku utkania raka w preparacie po radykalnej prostatektomii (*vanishing cancer*) [56–58]. Biopsja stercza, która nie zawiera tkanki gruczołowej stercza, może być opisywana jako nieodpowiednia do oceny z wyjątkiem biopsji oceniającej stopień zaawansowania.

Ostatnie badanie oceniło zgodność wzorca i zmiany grup rokowniczych dla konwencjonalnej i zmodyfikowanej skali Gleasona [59]. Ocena oparta była na analizie 172 przypadków biopsji igłowych stercza, wykonywanych u pacjentów, którzy następnie poddawani byli RP. Wyróżniono cztery grupy prognostyczne o różnej sumie w skali Gleasona, odpowiednio 2–4, 5–6, 7 i 8–10. Aby sprawdzić wartość dyskryminującą zmodyfikowanej skali Gleasona, porównano czas do wznowy biochemicznej w różnych grupach rokowniczych w standardowej i poprawionej skali. Największy wpływ zaleceń konsensusu Międzynarodowego Towarzystwa Uropatologów został zaobserwowany w drugim wzorcu, który miał najniższą procentowo zgodność, co odzwierciedlało się w zmianie trendu w kierunku grupy rokowniczej mającej wyższą sumę w skali Gleasona. Spośród 172 pacjentów 46 (26,7%) miało wyższy przedoperacyjny poziom PSA, wyższy stopień zaawansowania nowotworu i dodatnie marginesy chirurgiczne oraz wyższy stopień złośliwości histopatologicznej. W badaniu tym więcej chorych zakwalifikowano do grupy rokowniczej z sumą 8–10 punktów w zmodyfikowanej skali Gleasona. Grupa ta miała znacząco krótszy czas do wznowy biochemicznej po RP (*log rank p* = 0,011). Wyniki te pokazały, że zalecenia Międzynarodowego Stowarzyszenia Uropatologów są wartościowym uaktualnieniem standardowej klasyfikacji złośliwości Gl.s.

6.6. Ocena histopatologiczna preparatów po radykalnej prostatektomii (RP)

6.6.1. Opracowanie materiału po RP

Badanie histopatologiczne preparatów po RP ma dostarczyć informacji na temat aktualnego stopnia zaawansowania miejscowego, stopnia złośliwości histopatologicznej i stanu marginesów chirurgicznych raka stercza. Ciężar oraz wymiary preparatu są mierzone przed opracowaniem histologicznym. Zaleca się, by preparaty po RP były osadzone w całości, tak, by zapewnić najlepszą możliwą ocenę lokalizacji raka, wielogniskowości i niejednorodności. Ze względu na koszt badania w przypadku dużych gruczołów krokowych (>60 g) dopuszczalne jest badanie histopatologiczne jedynie części narządu. Najlepszy protokół takiego badania przewiduje ocenę całej tylnej (grzbietowej) części stercza oraz po jednym wycinku pobranym z przedniej części mniej więcej w połowie jej wysokości. W porównaniu z badaniem całego narządu metoda ta pozwala na rozpoznanie 98% raków gruczołowych o stopniu złośliwości w Gl.s. ≥ 7 oraz na właściwą ocenę stopnia zaawansowania w 96% przypadków [60]. W zakładzie patologii zewnętrzna powierzchnia preparatu uzyskanego po radykalnej prostatektomii malowana jest tuszem w celu oznaczenia marginesów chirurgicznych. Preparat utrwalany jest w buforowanej formalinie, najlepiej przed rozcięciem, które może spowodować zniekształcenie narządu podczas utrwalania. Odpowiednie utrwalenie wymaga zanurzenia preparatu w formalinie przez kilka dni. Korzystne może być dodatkowe nastrzyknięcie preparatu formaliną za pomocą strzykawki z igłą 21-G i rozcięcie preparatu po 24 godzinach. Zapewnia to równomierne utrwalenie materiału tkankowego [61]. Po utrwaleniu odcina się wierzchołek (*apex*) stercza, który następnie krojony jest seryjnie na „plasterki” w płaszczyźnie (około)strzałkowej lub promieniście od światła cewki sterczowej. Nie zaleca się styczności skrawania powierzchni marginesu dystalnego [62]. Odcięcie i skrojenie szyi pęcherza w płaszczyźnie strzałkowej jest opcjonalne. Pozostała część narządu krojona jest w płaszczyźnie poprzecznej na „plasterki” grubości 3–4 mm, prostopadle do tylnej powierzchni stercza. Uzyskane przekroje można zatapiać w bloczkach parafinowych w całości lub po podzieleniu na kwadranty. Ocena pełnych przekrojów daje lepszą orientację topografii nacieku nowotworowego i przyspiesza ocenę histopatologiczną. Niestety jest to technika pracochłonna i kosztowna, wymagająca specjalistycznego sprzętu oraz odpowiednio wyszkolonego personelu. Chociaż technika oceny pełnych przekrojów stercza może być konieczna w badaniach naukowych, jej zalety nie przeważają nad trudnościami technicznymi związanymi z jej stosowaniem w rutynowej diagnostyce.

6.6.1.1. Wytyczne do opracowania preparatu po prostatektomii

Zalecane jest badanie mikroskopowe gruczołu krokowego w całości (ocena pełnych przekrojów lub kwadrantów pełnego przekroju)
Zewnętrzna powierzchnia preparatu po radykalnej prostatektomii powinna być w całości oznaczona tuszem celem identyfikacji marginesu chirurgicznego
Wierzchołek stercza powinien zostać odcięty i pokrojony seryjnie w płaszczyźnie (około)strzałkowej lub promieniście od cewki sterczowej

6.6.2. Raport z badania histopatologicznego preparatu po RP

Raport z badania histopatologicznego zapewnia niezbędne informacje na temat cech rokowniczych mających znaczenie przy podejmowaniu decyzji klinicznych (tab. 7). Z powodu złożoności informacji uzyskanych na podstawie badania każdego preparatu po RP zaleca się zastosowanie synoptycznego lub gotowego formularza do odpowiedzi (tab. 8). Zwięzła analiza wyników badań preparatu umożliwia bardziej klarowną ocenę histopatologiczną [63].

Tab. 7. Informacje uzyskane na podstawie raportu patologa

• Ustalenie typu histopatologicznego (>95% przypadków RGK to klasyczne (zrazikowe) gruczolakoraki
• Określenie stopnia złośliwości w skali Gleasona
• Określenie stopnia zaawansowania i stanu marginesów chirurgicznych
• Jeśli to konieczne, określenie lokalizacji i naciekania pozatorebkowego, obecności nacieku szyi pęcherza, określenie strony nacieku pozatorebkowego lub nacieku pęcherzyków nasiennych, lokalizacji i zasięgu dodatknych marginesów chirurgicznych
• Dodatkowe informacje dotyczące wielogniskowości, rozmiaru dominującego guza i lokalizacji strefowej (strefa przejściowa, obwodowa, przedni róg) dominującego guza

Tab. 8. Przykład formularza do analizy histopatologicznej preparatu po RP

Typ histologiczny
• rodzaj nowotworu, np. klasyczny groniasty, przewodowy, itd.
Stopień złośliwości patologicznej
• pierwszorzędowy stopień (dominujący)
• drugorzędowy stopień
• trzeciorzędowy stopień (jeśli to zalecane)
• całkowity stopień w skali Gleasona
• przybliżony procent złośliwości 4–5 punktów w skali Gleasona (opcjonalnie)
Ocena ilościowa nowotworu (opcjonalnie)
• procent zajęcia gruczołu krokowego
• rozmiar dominującego guzka (jeśli określono), największy wymiar w mm
Ocena stopnia zaawansowania w skali TNM (pTNM)
• obecność pozatorebkowego naciekania (ogniskowe lub rozległe); jeśli obecna, która strona(y)
• zajęcie pęcherzyków nasiennych
• jeśli można określić stan regionalnych węzłów chłonnych
• lokalizacja
• liczba węzłów chłonnych otrzymanych
• liczba węzłów chłonnych zajętych przez nacieki nowotworowy
Marginesy chirurgiczne
• obecność raka w linii cięcia
• jeśli obecne, która strona(y) i nacieki poza/wewnątrzsterczowy
Inne
• jeśli określone, obecność nacieku naczyń
• lokalizacja (strona, strefa) dominującego guza (opcjonalnie)
• nacieki okołonerwowy (opcjonalnie)
• jeśli obecne, która strona(y) i nacieki poza/wewnątrzsterczowy

6.6.2.1. Skala Gleasona

Stopień złośliwości histologicznej klasycznego gruczolakoraka stercza z zastosowaniem zmodyfikowanej skali Gleasona [50] jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym decydującym o przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie. Skala Gleasona jest więc jednym z parametrów wykorzystywanych w nomogramach, które prognozują ryzyko nawrotu raka po prostatektomii [64].

6.6.2.2. Interpretacja skali Gleasona

Skala Gleasona jest sumą dominującego i drugiego w kolejności (w kategorii objętości) stopnia Gleasona. Jeśli obecny jest tylko jeden stopień, pierwszorzędowy stopień jest podwajany. Jeśli stopień obejmuje $\leq 5\%$ objętości nowotworu, stopień ten nie jest włączony do obliczeń skali Gleasona (reguła 5%). Zarówno pierwszorzędowy jak i drugorzędowy stopień powinny występować jako suma (np. suma 7 [4+3]). Całkowita suma w Gl.s. jest podawana, kiedy obecne są mnogie nowotwory. Oddzielne ogniska guza mające wyższy wynik w Gl.s. również powinny być wymienione w raporcie. Trzeciorzędowy stopień 4 lub 5, szczególnie jeśli przekracza 5% objętości raka stercza, jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wznowy biochemicznej. Obecność trzeciorzędowego stopnia i jego szacunkowa proporcja, objętość raka oraz suma stopni w Gl.s. powinny być uwzględnione w raporcie histopatologicznym.

6.6.2.3. Definicja naciekania pozatorebkowego

System określania stopnia zaawansowania Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem (UICC) TNM jest zalecany do oceny histopatologicznej miejscowego stopnia zaawansowania raka stercza [62, 66]. Ocenia on zasięg anatomiczny raka, który może (np. jeżeli uwzględni się dodatkowy podział pT3) lub nie (np. jeżeli uwzględni się dodatkowy podział pT2) mieć znaczenie rokownicze.

Naciekanie pozatorebkowe jest terminem określającym obecność nowotworu poza narządem stercza. Naciekanie pozatorebkowe określa nowotwór wnikający między okołosterczową tkankę tłuszczową lub uwypuklenie się poza zarys gruczołu krokowego, np. przy pęczkach naczyniowo-nerwowych lub przedniej powierzchni stercza. Nacieczenie szyi pęcherza także uważa się za naciekanie pozatorebkowe.

Należy określić nie tylko lokalizację, ale także zakres nacieku pozatorebkowego, ponieważ wiąże się to z ryzykiem wznowy [67, 68]. Istnieją również dobrze określone i uznawane na świecie definicje terminów „ogniskowy” i „nieogniskowy” lub „rozległe naciekanie pozatorebkowe”. Niektórzy autorzy opisują nacieki ogniskowy jako kilka gruczołów [69] lub zmianę mniejszą niż 1 pole widzenia pod dużym powiększeniem [68], podczas gdy inni oceniają głębokość nacieku w milimetrach [70]. Obecnie uważa się, że należy ocenić zasięg naciekania pozatorebkowego (np. mniej lub więcej niż jedno pole widzenia pod dużym powiększeniem albo w milimetrach).

Przy wierzchołku stercza: nie ma jednoznacznej, uznawanej powszechnie definicji, jak określać naciekanie pozatorebkowe. W tym miejscu utkania guza naciekającego mięśnie szkieletowe nie definiuje się jako naciekania pozatorebkowego i nie określa się rozpoznania jako pT4. W szyi pęcherza mikroskopowe naciekanie niewielkich włókien mięśni gładkich nie jest równoznaczne z naciekaniem ściany pęcherza moczowego. Fakt ten nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym mającym znaczenie dla wznowy PSA [71, 72] i powinien być opisywany jako naciekanie pozatorebkowe (pT3a). Dodatnie marginesy chirurgiczne szyi pęcherza powinny być opisywane jako naciekanie pozatorebkowe (pT3a) z dodatkimi marginesami, a nie jako stadium pT4. Niektórzy urolodzy uważają naciekanie nowotworu na obszar mięśni gładkich za parametr istotny klinicznie [73].

6.6.3. Objętość raka stercza

Rokowanie po RP na podstawie określania objętości nowotworu w preparacie jest kontrowersyjne. Obecnie wyniki dostępnych badań są sprzeczne [68, 74–77]. Pomimo tego objętość raka stercza z wartością odcięcia równą 0,5 ml nadal pozostaje istotnym parametrem służącym do rozróżnienia raków nieistotnych klinicznie od tych mających znaczenie kliniczne [74]. Co więcej, postępy w obrazowaniu stercza umożliwiły wykonywanie coraz bardziej dokładnych pomiarów objętości raka przed operacją. Z tych powodów zaleca się, aby największy wymiar dominującego guzka podawać w milimetrach.

6.6.4. Stan marginesów chirurgicznych

Stan marginesów chirurgicznych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy biochemicznej. Zazwyczaj można jasno określić stan marginesów chirurgicznych.

- Margines jest dodatni, jeśli komórki nowotworowe mają kontakt z atramentem na powierzchni preparatu.
- Margines jest ujemny, jeśli komórki nowotworowe pozostają w bliskim sąsiedztwie w stosunku do pokrytej atramentem powierzchni marginesu [75] lub kiedy są na powierzchni tkanki wolnej od atramentu.

Jeśli tkanka jest zmiążdżona (zwykle na wierzchołku), może nie być możliwe określenie stanu marginesu chirurgicznego [78]. Stan marginesów chirurgicznych jest niezależny od patologicznego stopnia zaawansowania miejscowego, a dodatni margines nie jest dowodem naciekania pozatorebkowego [79]. Nie ma wystarczających dowodów na to, że istnieje związek pomiędzy rozległością dodatnich marginesów a ryzykiem nawrotu [68]. Jednakże powinny być przedstawione dane, które dotyczą (wielu)ogniskowości i rozmiaru dodatnich marginesów, takie jak długość w milimetrach lub liczba blozków z zajęciem marginesów procesem nowotworowym.

6.6.5. Inne czynniki

Według konsensusu Amerykańskiego Kolegium Patologów [80], dodatkowe, mające potencjalną wartość biomarkery nie zostały w wystarczającym stopniu zbadane, by pokazać ich dodatkową wartość rokowniczą i przydatność kliniczną (kategoria III), w tym naciekanie okołonerkowe, różnicowanie neuroendokryne, gęstość naczyń włosowatych, kształt jądra komórkowego, układ chromatyny, inne czynniki kariometryczne, markery proliferacji, różne pochodne PSA czy inne czynniki (onkogeny, geny supresji nowotworowej, geny apoptotyczne, itd.).

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

6.7. Piśmiennictwo

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct; 42(4): 365–374. (level of evidence: 2a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 Mar; 161: 835–839.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696>
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct; 317(15): 909–916.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609>
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May; 151(5): 1283–1290.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>
5. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>
6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27; 350(22): 2239–2246 (level of evidence: 2a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
7. Stamey TA, Freiha FS, McNeal J, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993 Feb; 71(Suppl 3): 933–938.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>
8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998 May 20; 279(19): 1542–1547 (level of evidence: 2a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>

9. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan; 79(1): 104–109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733>
10. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr 22–29; 267(16): 2215–2220 (level of evidence: 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>
11. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993 Mar 15; 71(6): 2031–2040.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277>
12. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D’Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun; 179(6): 2181–2185; discussion 2185–2186.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743>
13. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 Nov; 54(5): 976–977; discussion 978–979.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768>
14. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2): 291–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749>
15. O’Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA, Vickers AJ, Lilja H. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1; 27(22): 3591–3597.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506163>
16. Vickers AJ, Savage C, O’Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan 20; 27(3): 398–403.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972>
17. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, RittenhouseH, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 Apr; 179(4): 1587–1592.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>
18. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul; 44: 8–15; discussion 15–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>
19. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 May; 179(5): 1804–1809; discussion 1809–1010.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398>
20. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA Predictivevalue of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010 Jan 1; 70(1): 10–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043>
21. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008 Winter; 10(1): 44–69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470278>
22. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, Schalken JA. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009 Aug; 56(2): 275–286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409690>

23. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar; 170(3 Pt 1): 609–615.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644656>
24. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May; 289(20): 2695–2700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771116>
25. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006 Jan; 52(1): 59–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>
26. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb; 71(2): 191–195.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081>
27. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008 June; 11: 134–138.
<http://www.nature.com/pcan/journal/v11/n2/full/4500985a.html>
28. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar; 175(3 Pt 1): 820–834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
29. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan; 173(1): 70–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
30. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug; 182(2): 485–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976>
31. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouyé S, Leroy X, Biserte J, Villers A. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb; 19(2): 470–480.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758786>
32. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep; 50(3): 498–505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>
33. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct; 176(4 Pt 1): 1376–1381.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636>
34. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006 May; 175(5): 1605–1612.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
35. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003; 7(14): 1–88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
36. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov; 62(5): 883–887.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>

37. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996 Nov; 48(5): 757–761.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>
38. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, Rehder P, Horninger W, Bartsch G, Frauscher F. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec; 48(6): 916–921; discussion 921.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>
39. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000 Apr; 85(6): 682–685 (level of evidence: 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>
40. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002 May; 41(5): 508–514; discussion 514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>
41. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004 Oct; 22(4): 281–284.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224>
42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V.2.2007. Page: PROSD-A, 3.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf
43. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Barbone F, Selli C. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urol* 2007 Sep; 70(3): 501–505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919>
44. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, Bostwick DG. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002 May; 59(5): 698–703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>
45. Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF; Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003 May; 6(5): 336–340.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719451>
46. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, Mairinger T. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000 Sep; 31(9): 1102–1107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578>
47. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Aug; 123(8): 687–692.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224>
48. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun; 130(6): 835–843.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037>
49. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998 Apr; 109(4): 416–422.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395>
50. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep; 29: 1228–1242.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>

51. De la Taille A, Katz A, Bagjella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999 Dec; 54(6): 1039–1043.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604705>
52. Sebo TJ, Chevillet JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001 Jun; 91(11): 2196–2204.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602>
53. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002 May; 167(5): 2032–2035; discussion 2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432>
54. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Dorey F, Aronson WJ; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2215–2220.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788>
55. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, Bismar TA. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008 Aug; 53(2): 177–183.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501>
56. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004 Jan; 45(1): 36–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667513>
57. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH, van der Kwast TH. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer* 2005 Feb 15; 103(4): 708–716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648082>
58. Trpkov K, Gao Y, Hay R, Yimaz A. No residual cancer on radical prostatectomy after positive 10-core biopsy: incidence, biopsy findings, and DNA specimen identity analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun; 130(6): 811–816.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740032>
59. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008; 180(2): 548–552; discussion 552–553.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550106>
60. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001 May; 32(5): 494–499.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367>
61. Ruijter ET, Miller GJ, Aalders TW, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Boon ME. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed-II MPC Study Group. *J Pathol* 1997 Nov; 183(3): 369–375.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995>
62. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep; 29(9): 1228–1242.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
63. Chan NG, Duggal A, Weir MM, Driman DK. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg* 2008 Aug; 51(4): 284–288.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652>

64. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec; 58(6): 843–848.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
65. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007 May; 8(5): 411–419.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898>
66. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 Mar; 17(3): 349–359.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765206>
67. Wheeler TM, Dillioglugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998 Aug; 29(8): 856–862.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712429>
68. Marks M, Koch, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar B, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007 Aug; 38(8): 1207–1211.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720>
69. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993 Jul; 150(1): 135–141.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422>
70. Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007 Feb; 31(2): 311–318.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778>
71. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004 Sep; 64(3): 551–555.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591>
72. Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int* 2009; Oct 26. Epub ahead of print.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863529>
73. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000 Dec; 51(5): 423–429.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612>
74. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000 Apr; 163(4): 1155–1160.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486>
75. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005 May; 216: 34–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
76. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004 Aug; 172(2): 508–511.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716>
77. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-vandeKaa CA. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun; 26(3): 237–241.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988>

78. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, Fleshner NE, Cheung C, Belanger EC, Amin MB, Boccon-Gibod L, Bostwick DG, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, Jones EC, Montironi R, Moussa M, Sweet JM, Trpkov K, Wheeler TM, Srigley JR. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2008 Oct; 32(10): 1503–1512.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939>
79. Chuang AY, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organconfined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2008 Aug; 32(8): 1201–1206.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>
80. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbro JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul; 124(7): 995–1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>

7. Klasyfikacja stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania RGK określa się na podstawie badania DRE, poziomu stężenia PSA w surowicy i wyniku scyntygrafii kości; badaniami uzupełniającymi są tomografia komputerowa (CT), nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) oraz – w sytuacjach szczególnych – rentgenowskie zdjęcie klatki piersiowej.

7.1 Klasyfikacja stopnia zaawansowania miejscowego (T-staging)

Podstawowe znaczenie do podjęcia decyzji o leczeniu ma określenie stopnia zaawansowania miejscowego RGK i odróżnienie raka nieprzekraczającego torebki stercza (T1–T2) od raka naciekającego poza torebkę tego narządu (T3–T4). Stopień miejscowego zaawansowania guza, określony na podstawie DRE, jest często niższy od rzeczywistego; dodatnią korelację między stopniem miejscowego zaawansowania guza ocenionym na podstawie DRE i patologicznym stopniem zaawansowania stwierdzono u <50% badanych [1].

Wykonanie bardziej szczegółowych badań w celu precyzyjnej oceny stopnia miejscowego zaawansowania guza zaleca się jedynie u tych chorych, u których dokładność oceny T ma bezpośredni wpływ na wybór sposobu leczenia, na przykład, jeżeli rozważa się możliwość leczenia radykalnego. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania RGK wzrasta stężenie PSA w surowicy. Możliwość dokładnego przewidzenia stopnia zaawansowania RGK na podstawie stężenia PSA u danego chorego jest ograniczona.

PSA jest produkowany zarówno przez komórki raka, jak i przez komórki nabłonkowe występujące w łagodnym rozroście stercza. Dlatego nie ma prostej zależności między stężeniem PSA a stopniem klinicznego i patologicznego zaawansowania RGK [2–4]. Niemniej udowodniono, że łączne wykorzystanie takich parametrów, jak stężenie PSA, stopień złośliwości raka, określony według skali Gleasona (Gl.s.) na podstawie badania wycinków pobranych ze stercza, oraz stopień zaawansowania klinicznego umożliwia przewidzenie stopnia patologicznego zaawansowania nowotworu z dokładnością większą niż na podstawie każdego z tych parametrów z osobna [5].

Możliwość przewidzenia stopnia zaawansowania (T) raka stercza na podstawie oceny molekularnych form PSA nadal budzi kontrowersje. Procent wolnego PSA w surowicy nie pozwalał przewidzieć choroby ograniczonej do narządu w całej populacji: pozwalał przewidzieć korzystny wynik badania histopatologicznego w grupie pacjentów, u których badanie DRE było prawidłowe, a całkowite PSA pozostawało w zakresie 4,1–10,0 ng/ml [6]. Całkowite PSA i PSA związane z antychymotrypsyną (PSA-ACT) mogą okazać się bardziej przydatne od ich pochodnych w przewidywaniu pooperacyjnego stopnia zaawansowania patologicznego, co nie uzasadnia wykorzystania danych PSA-ACT w nomogramie Partina [7]. Zanim którąkolwiek z tych form będzie można uznać za odpowiednie narzędzie oceny stopnia zaawansowania RGK, trzeba przeprowadzić szeroko zakrojone, wieloośrodkowe badania poświęcone temu zagadnieniu.

Najpowszechniej stosowaną metodą obrazowania stercza jest TRUS. Jednakże tylko 60% nowotworów jest widocznych w TRUS, a pozostała część nie jest rozpoznawana z powodu ich echogeniczności. Połączenie DRE i TRUS jest w stanie skuteczniej wykryć raka w stadium T3a niż każda z tych metod oddzielnie [8]. TRUS nie jest w stanie określić zasięgu nowotworu z wystarczającą skutecznością, by zalecać rutynowe jej stosowanie w określaniu stopnia zaawansowania. Około 60% nowotworów w stopniu pT3 nie zostanie wykrytych przedoperacyjnie w trakcie badania TRUS [9] (poziom dowodu: 3).

Trójwymiarowe badanie ultrasonograficzne (3D-US) jest nieinwazyjną metodą przetwarzającą obrazy litych struktur z dokładnością 91% [10]. W uzupełnieniu do skali szarości TRUS większą czułość wykrywania raka uzyskiwano przy zastosowaniu opcji kolorowego Dopplera mocy i użyciu środków kontrastowych: do określenia nacieku pozatorebkowego przydatne okazało się potwierdzenie lub wykluczenie obecności naczyń krzyżujących torebkę [11, 12]. Niestety, rozpoznanie tych obrazów jest w znacznym stopniu uzależnione od osoby wykonującej badanie. Tak więc rozróżnienie między guzami T2 i T3 nie powinno być oparte tylko na badaniu TRUS [13, 14]. Co więcej, w szeroko zakrojonym badaniu wielośrodkiem TRUS charakteryzował się większą dokładnością w przewidywaniu choroby ograniczonej do narządu niż DRE [15]. Wyniki te potwierdzono w innych badaniach na dużej grupie chorych, które wykazały wyższość TRUS nad DRE [16].

Naciekanie pęcherzyków nasiennych jest przyczyną wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego. Biopsje pęcherzyków nasiennych mogą być wykonywane, by zwiększyć skuteczność oceny przedoperacyjnego stopnia zaawansowania nowotworu [17]. Nie zaleca się ich wykonywania przy pierwszym badaniu, ale powinny być zarezerwowane dla pacjentów ze znacznym ryzykiem zajęcia pęcherzyków nasiennych, u których obecność komórek raka w biopsjach pęcherzyków nasiennych mogłaby wpłynąć na decyzje co do dalszego leczenia. Pacjenci w stadium zaawansowania klinicznego wyższym niż T2a i poziomem PSA w surowicy >10 ng/ml mogą być kandydatami do biopsji pęcherzyków nasiennych [18, 19]. Pacjenci ze stwierdzonymi komórkami raka w pierwszej biopsji mają większe szanse na wykrycie raka w biopsji pęcherzyków nasiennych [20].

Wynik biopsji w skali Gleasona, poziom PSA w surowicy i kliniczny stopień zaawansowania są uznawane za niezależne czynniki rokownicze dla niepomyślnego wyniku badania histopatologicznego po RP. Spośród badanych parametrów biopsji igłowej, procent tkanki z komórkami raka był najsilniejszym czynnikiem rokowniczym co do wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych, nacieku pęcherzyków nasiennych i choroby wykraczającej poza narząd [21]. Im większa liczba biopsji, w których wykryto nowotwór, tym częściej stwierdza się naciekanie pozatorebkowe, zajęcie marginesów chirurgicznych oraz komórki raka w węzłach chłonnych [22].

W wieloczynnikowej analizie najlepszymi czynnikami rokowniczymi dla potwierdzenia naciekania pozatorebkowego po jednej stronie były całkowita średnia liczba wycinków rdzeniowych z komórkami raka wynosząca 15% lub więcej i średnia z 3 ipsilateralnych biopsji wynosząca 15% lub więcej. W połączeniu te dwa czynniki tworzyły model o dodatniej wartości predykcyjnej wynoszącej 37% i ujemnej wartości predykcyjnej wynoszącej 95%. Wysoka ujemna wartość predykcyjna modelu pozwala zidentyfikować pacjentów z nowotworem po jednej stronie narządu, którzy są dobrymi kandydatami do operacji oszczędzającej unerwienie [23].

Ponadto warto porównać sumę w skali Gleasona, określoną na podstawie badania materiału pochodzącego z biopsji, z sumą określoną na podstawie badania preparatu operacyjnego; rak jest ograniczony do stercza u około 70% chorych, u których suma w skali Gleasona, określona na podstawie biopsji, wynosi ≤ 6 [24]. Wprawdzie CT i MRI są badaniami bardzo zaawansowanymi technologicznie, ale nie zaleca się ich do rutynowego stosowania, ponieważ ocena stopnia miejscowego zaawansowania nowotworu na podstawie tych badań nie jest wystarczająco wiarygodna [25–27]. Dynamiczny MRI, wykonany z użyciem cewki doodbytniczej (e-MRI), charakteryzuje się największą rozdzielczością obrazowania stercza i nowotworowego nacieku tkanek okołosterczowych, uzupełniając obraz kliniczny o przestrzenną charakterystykę anatomiczną stref gruczołu krokowego i zmiany molekularne [28]. Jakość obrazu i umiejscowienie cewki znacznie polepszają wartość badania w porównaniu do MR z cewką zewnętrzną [29]. W porównaniu z DRE i wynikami biopsji wykonywanej pod kontrolą TRUS, e-MRI dostarcza ważnych informacji do oceny zaawansowania miejscowego raka stercza [30], szczególnie w przedoperacyjnej identyfikacji naciekania pozatorebkowego (ECE) i naciekania pęcherzyków nasiennych (SVI), pod warunkiem, że badanie jest opisywane przez radiologów mających doświadczenie w diagnostyce chorób układu moczowo-płciowego [31, 32, 33].

Wynik e-MRI może mieć wpływ na decyzję o zachowaniu lub wycięciu pęczków naczyniowo-nerwowych (NVB) w trakcie operacji radykalnej [34]. Ponadto e-MRI ma wysoką dokładność diagnostyczną w ocenie obecności SVI [35]. Cechy związane z rozpoznaniem SVI to niska intensywność sygnału i brak zachowania prawidłowej architektury pęcherzyków nasiennych. Jednoczesne występowanie tych cech zarówno z obecnością nowotworu u podstawy stercza, jak i ECE ma wysoką wartość jako czynnik przewidujący obecność SVI [35, 36]. Przy ocenie prawdopodobieństwa obecności raka ograniczonego do narządu wykorzystanie wyników e-MRI w nomogramach określających stopień zaawansowania było istotne we wszystkich grupach ryzyka, ale największą korzyść odnotowano w grupach średniego i wysokiego ryzyka [37]. Połączenie MRI z użyciem cewki doodbytniczej z kontrastem dynamicznym i obrazowaniem MRI T2-zależnym umożliwia lepszą ocenę ECE, dając korzystniejsze wyniki w określaniu zaawansowania raka stercza w porównaniu z każdą z technik z osobna [38] (poziom dowodu: 3).

Spektroskopia rezonansu magnetycznego pozwala na ocenę metabolizmu nowotworu poprzez uwidocznienie względnych koncentracji cytrynianów, choliny, kreatyniny i poliamin. Różnice w stężeniu tych związków chemicznych występujące między prawidłową tkanką a tkanką nowotworową pozwalają na lepsze zlokalizowanie nowotworu w obszarze strefy obwodowej, zwiększając skuteczność rozpoznawania ECE mniej doświadczonym okiem, i zmniejszając różnice w interpretacji obrazu między osobami [39]. Co więcej, wykazano związek między wzorcem sygnału metabolicznego a stopniem złośliwości w skali Gleasona, co mogłoby być potencjalnym nieinwazyjnym sposobem określenia złośliwości RGK [40].

Mimo dokładności i zysków, jakie niesie zastosowanie badania e-MRI i spektroskopii rezonansu w opisie RGK i jego lokalizacji, e-MRI ma wiele ograniczeń, które negatywnie wpływają na jego szerokie zastosowanie w określaniu stopnia zaawansowania RGK, na przykład trudności w interpretacji zmian sygnału wywołanych krwawieniem po biopsji i zmianami zapalnymi stercza. Do ograniczeń należy zaliczyć niemierzalne, ale mające istotne znaczenie różnice w pomiarach wykonywanych przez różnych badaczy i tego samego badacza. Zjawisko to stwierdzono zarówno wśród radiologów doświadczonych, jak i niemających doświadczenia w tej technice, co może prowadzić do obniżenia lub zawyżenia stopnia miejscowego zaawansowania choroby (poziom dowodu: 3).

Całkowita skuteczność pozytronowej emisyjnej tomografii z użyciem ^{14}C -choliny w określaniu miejscowego stopnia zaawansowania (pT2 i pT3a – pT4) sięga 70%. W badaniu PET stwierdzono tendencję do niedoszacowania zaawansowania RGK oraz ograniczoną wartość przy podejmowaniu decyzji leczniczych u pacjentów z klinicznie ograniczonym do narządu RGK, zwłaszcza jeśli rozważana jest operacja oszczędzająca unerwienie [41] (poziom dowodu: 2b).

7.2. Klasyfikacja przerzutów do węzłów chłonnych (N-staging)

Oceny stanu węzłów chłonnych należy dokonać tylko wtedy, gdy jej wynik może wpłynąć na zmianę decyzji terapeutycznej. Potrzeba określenia cechy N dotyczy zwykle chorych, u których planuje się leczenie radykalne (*treatment with curative intent*). Zwiększone ryzyko istnienia przerzutów w węzłach chłonnych występuje u chorych, u których stwierdza się następujące cechy: wysokie stężenie PSA, stopień zaawansowania T2b–T3, rak źle zróżnicowany, naciekanie raka wzdłuż przestrzeni okołonerkowych (*perineural invasion*) [5, 42, 43]. Stwierdzono, że przewidywanie obecności przerzutów w węzłach chłonnych u konkretnego chorego jedynie na podstawie stężenia PSA jest zbyt mało dokładne.

Nomogramy mogą mieć zastosowanie do określenia grupy pacjentów z niskim ryzykiem przerzutów do węzłów (<10%, [44]). W takich przypadkach pacjenci z poziomem PSA poniżej 20 ng/ml, w stadium T2a lub mniej i sumą punktów w Gl.s. nie większą niż 6 nie wymagają weryfikacji stanu węzłów chłonnych przed leczeniem radykalnym (z intencją wyleczenia) [5].

Ryzyko istnienia N1 określano również na podstawie ilości tkanki wykazującej złośliwość odpowiadającą stopniowi zróżnicowania 4 (*grading pattern*) w Gl.s., znajdującej się w materiale uzyskanym metodą biopsji sekstantowej. Stwierdzono, że jeżeli w choćby jednym rdzeniu tkankowym dominuje utkanie o złośliwości odpowiadającej liczbie 4 w skali Gleasona lub jeżeli w ponad 3 rdzeniach stwierdza się cechy utkania o takiej złośliwości (bez jej dominacji), to ryzyko istnienia przerzutów w węzłach chłonnych wynosi 20–45%. U pozostałych chorych ryzyko to oceniono na 2,5%, co sprawia, że wykonywanie badań w celu określania cechy N nie jest u nich konieczne [45].

Wyniki opublikowane ostatnio wskazują, że CT i MRI mają podobną skuteczność wykrywania przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, chociaż CT wydaje się być w niewielkim stopniu dokładniejsza [46] (poziom dowodu: 2a). W każdym przypadku podejrzenia zajęcia węzłów chłonnych procesem nowotworowym opieramy się głównie na potwierdzeniu obecności powiększonych węzłów chłonnych w wykonanych badaniach. Podana w centymetrach wartość progowa używana do określenia, czy zajęte są węzły chłonne, waha się między 0,5 a 2 cm. Progi: 1 cm w krótkiej osi dla węzłów owalnych i 0,8 cm dla okrągłych były zalecane jako kryterium rozpoznania przerzutów do węzłów chłonnych [47].

Cienkoigłowa biopsja aspiracyjna (FNAB) może być pomocna w ocenie stanu węzłów chłonnych szczególnie wówczas, gdy są one powiększone w badaniach obrazowych. Ze względu na położenie anatomiczne mogą zaistnieć trudności z nakłuciem węzła chłonnego celem uzyskania materiału do badania. FNAB charakteryzuje się wysoką czułością w określaniu stopnia zaawansowania, ale opisywano wyniki fałszywie ujemne sięgające do 40% [47].

MRI wysokiej rozdzielczości z limfotropowymi niewielkimi superparamagnetycznymi cząstkami tlenku żelaza (USPIO) był ostatnio opisywany jako metoda rozpoznawania niewielkich i w tym wypadku ukrytych przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem stercza [48, 49]. Nanocząsteczki żelaza pobierane są przez krążące we krwi makrofagi, które migrują do prawidłowych węzłów chłonnych. Obecność nanocząsteczek powoduje, że prawidłowa tkanka węzłowa staje się czarna, a tkanka zajęta procesem nowotworowym, która nie może pobrać znacznika, ma silniejszy sygnał od prawidłowych węzłów, nawet w tych przypadkach, które nie spełniają standardowych kryteriów przerzutów [50].

U pacjentów bezobjawowych, z nowo wykrytym RGK i poziomem PSA niższym niż 20 ng/ml, prawdopodobieństwo prawidłowych wyników CT czy MRI wynosi około 1% [37]. Badania CT mogą być zatem zastrzeżone dla pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych, ponieważ swoistość dodatknych badań CT jest wysoka (93–96%). W rezultacie pacjenci z potwierdzonymi przerzutami do węzłów w badaniu CT nie muszą mieć wykonywanej limfadenektomii [51].

Radioimmunoscintygrafia i PET były badane w kierunku możliwości poprawy oceny stanu węzłów chłonnych. Obie metody są nadal badane i dalsza ocena jest konieczna, zanim będą mogły być rekomendowane do rutynowego stosowania; ze szczególną ostrożnością powinny być interpretowane zwłaszcza wyniki ujemne [52]. Wyniki uzyskane w PET/CT z zastosowaniem ¹⁸F-choliny w określeniu pierwotnego stopnia zaawansowania były niezachęcające, zwłaszcza ze względu na trudności w wykrywaniu małych przerzutów/mikroprzerzutów (<5 mm) [53]. Co więcej, PET/CT z zastosowaniem ¹¹C-choliny ma stosunkowo niską czułość w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych, ale jest bardziej użyteczny w porównaniu do nomogramów klinicznych, choć ma jednakową czułość i lepszą swoistość [54].

Złotym standardem jeżeli chodzi o ocenę stanu węzłów chłonnych jest limfadenektomia wykonana metodą otwartą albo laparoskopową. Warto podkreślić, że ostatnie badania nad rozszerzeniem zakresu limfadenektomii pokazały, iż dół zasłonowy nie zawsze jest pierwotnym miejscem przerzutów do węzłów chłonnych tej okolicy i preparowanie węzłów chłonnych miednicy ograniczone tylko do dołu zasłonowego pominięto około 50% węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo [55, 56].

Podejmując decyzję o usunięciu miednicznych węzłów chłonnych, powinno się brać pod uwagę rozszerzoną limfadenektomię, mimo jej ujemnych stron: wymaga doświadczenia chirurgicznego, zajmuje dużo czasu i często prowadzi do większej liczby powikłań. Co więcej, może nie zidentyfikować przerzutów do węzłów chłonnych obecnych nawet poza zasięgiem rozszerzonego wycięcia [57].

Pierwotne usunięcie tzw. węzłów wartowniczych (SLN), definiowanych jako pierwsze węzły chłonne zlokalizowane na drodze spływu chłonki ze stercza, ma na celu zmniejszenie liczby powikłań związanych z rozszerzonym wycięciem węzłów chłonnych, przy zachowaniu maksymalnej czułości rozpoznania choroby przerzutowej [58] (poziom dowodu: 3).

7.3. Klasyfikacja przerzutów odległych (M-staging)

Przerzuty do kości wykrywa się u 85% zmarłych z powodu RGK [59]. Zarówno obecność przerzutów do kości, jak i ich rozległość są cechami prognostycznymi u poszczególnych chorych. Przerzuty do kości istnieją u 70% chorych, u których stwierdza się zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi [60]. Co więcej, pomiar

stężenia frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej i PSA jednocześnie powoduje wzrost prawidłowego rozpoznania klinicznego do około 98% [61]. W badaniu prospektywnym opartym o wielowariantową regresyjną analizę wykazano, że przerzuty do kości są jedyną zmienną wpływającą na osoczowe poziomy kostnej fosfatazy zasadowej i PSA. Jednakże, w odróżnieniu do poziomu PSA, podwyższenie stężenia kostnej fosfatazy zasadowej wykazywało znamienne statystyczną korelację z obecnością przerzutów w kościach [62].

Wczesne wykrycie przerzutów do kości alarmuje klinicystę o możliwych powikłaniach kostnych. Scyntygrafia kości pozostaje najbardziej czułą metodą oceniającą przerzuty nowotworowe do kości, jest lepsza od oceny klinicznej, radiogramów kości, fosfatazy zasadowej i sterczowej kwaśnej fosfatazy (PAP) [63, 64].

Znakowane technetem bisfosfoniany są obecnie dostępnym, optymalnym środkiem leczniczym dzięki niezwykle wysokiemu powinowactwu do kości [65]. Półilościowa ocena stopnia zajęcia kośćca okazała się korelować z przeżyciem [66].

Zwiększony wychwyt ¹⁸F-fluoru w przerzutach do kości odzwierciedla miejscowy wzrost przepływu krwi i przemianę kostną charakterystyczne dla tego rodzaju zmian. Badania wykazały, że PET/CT z zastosowaniem ¹⁸F-fluorków charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w obrazowaniu przerzutów do kości [67, 68].

Jednakże nie ma jednoznacznych wyników, a zatem nie można jasno sformułować ostatecznych zaleceń [69].

Poza przerzutami do układu kostnego, RGK może dawać przerzuty do dowolnego narządu.

Najczęściej stwierdza się odległe przerzuty w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, ośrodkowym układzie nerwowym i skórze. Badanie kliniczne, prześwietlenie klatki piersiowej, USG, CT i MRI są odpowiednimi metodami diagnostycznymi potwierdzającymi obecność przerzutów w tkankach miękkich, ale tylko wtedy, kiedy objawy sugerują możliwość ich występowania. Od dawna podkreślana jest konieczność wprowadzenia nowych wartościowych markerów w serum krwi dla poprawy określania stopnia zaawansowania RGK przed leczeniem.

Obecnie markerem z wyboru jest PSA. Poziom PSA przed leczeniem powyżej 100 ng/ml okazał się najważniejszym pojedynczym wskaźnikiem choroby przerzutowej, z dodatnią wartością predykcyjną sięgającą 100% [70].

Co więcej, pomógł on obniżyć liczbę pacjentów z nowo rozpoznany RGK, którzy wymagali scyntygrafii kości.

Pacjenci z niskim poziomem PSA w surowicy rzadko mieli wykrywalne zmiany przerzutowe w kościach.

Zależność pomiędzy PSA i scyntyografią kości u pacjentów z nowo rozpoznany nieleczony RGK jest tematem kolejnych badań [71–75]. Wyniki sugerują, że wykonanie scyntygramu kości może być zbędne, jeżeli poziom PSA w surowicy wynosi mniej niż 20 ng/ml u bezobjawowych chorych z dobrze lub średnio zróżnicowanymi nowotworami. W odróżnieniu od tego, u chorych ze źle zróżnicowanym nowotworem i miejscowo zaawansowaną chorobą scyntygramy określające stopień zaawansowania nowotworu powinny być wykonywane niezależnie od wartości PSA w surowicy [76, 77].

7.4. Zalecenia dotyczące określania stopnia zaawansowania raka stercza

Zalecenia	GR
1. Nieprawidłowy wynik DRE lub podwyższony poziom PSA może wskazywać na RGK. Dokładna wartość odcięcia, którą należy uznawać za prawidłową wartość PSA, nie została określona, ale wartości około <2–3 ng/ml są często stosowane u młodszych mężczyzn.	C
2. Rozpoznanie RGK wymaga potwierdzenia histopatologicznego (lub cytologicznego).	B
• Nie należy wykonywać biopsji ani innych badań określających stopień zaawansowania, jeżeli nie wpłyną one na dalsze losy chorego.	C
3. Wykonywana pod kontrolą TRUS biopsja systemowa jest zalecaną metodą u większości chorych podejrzanych o RGK. Zaleca się pobieranie minimum 10 systemowych, nakierowanych bocznie wycinków rdzeniowych, z możliwością pobrania więcej rdzeni w większych gruczołach:	B
• biopsje strefy przejściowej nie są zalecane przy pierwszym zabiegu z powodu niskiego odsetka wykrywanych nowotworów;	C
• powtórne biopsje powinny być wykonywane w związku z przetrwałymi wskazaniami (nieprawidłowy wynik DRE, podwyższony poziom PSA lub wynik badania histopatologicznego sugerujący obecność raka przy braku jego potwierdzenia po pierwszej biopsji stercza);	B
• ostateczne zalecenia do dalszych (trzech lub więcej) biopsji nie mogą być postawione; decyzja powinna być podejmowana na podstawie indywidualnych wskazań.	C

Zalecenia	GR
4. Znieczulenie miejscowe przez odbytnicę, okołosterczowe nastrzyknięcie może być proponowane chorym poddawany biopsji.	A
5. Ocena stopnia miejscowego zaawansowania RGK (T-staging) opiera się na wyniku DRE i z pewnym prawdopodobieństwem na wynikach badania MRI. Dodatkowe dane uzyskuje się na podstawie liczby i lokalizacji wycinków rdzeniowych z komórkami raka, stopnia złośliwości guza oraz stężenia PSA w surowicy. Mimo wysokiej swoistości w wykrywaniu ECE i SVI, TRUS jest ograniczony słabą rozdzielczością, co w efekcie daje niską czułość badania i tendencję do niedoszacowania stopnia zaawansowania RGK. Nawet z zastosowaniem Dopplera kolorowego i Dopplera mocy w rozpoznawaniu unaczynienia nowotworu, skuteczność TRUS w określaniu stopnia zaawansowania miejscowego pozostaje niewystarczająca. W porównaniu z DRE, TRUS i CT, MRI cechuje się wyższą skutecznością w ocenie zajęcia przez nowotwór jednego – dwóch płatów narządu (T2), ECE i SVI (T3), jak również naciekania przyległych struktur (T4). Literatura podaje szeroki zakres określenia stopnia zaawansowania T w MRI – od 50 do 92%. Dynamiczny MRI z kontrastem (DCE-MRI) może być pomocny w niejednoznacznych przypadkach. MRSI w porównaniu do MRI zwiększa dokładność, powodując jednocześnie, iż ocena ECE staje się bardziej obiektywna.	C
6. Ocena stanu węzłów chłonnych (N-staging) ma istotne znaczenie jedynie u chorych będących kandydatami do leczenia radykalnego (<i>treatment with curative intent</i>). Prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na RGK o zaawansowaniu T2, u których stężenie PSA wynosi <20 ng/ml, a Gl.s. ≤6, jest mniejsze od 10% – u tych chorych można zaniechać badania węzłów chłonnych. Biorąc pod uwagę znaczące ograniczenia przedoperacyjnego obrazowania w rozpoznawaniu niewielkich przerzutów (<5 mm), usunięcie węzłów chłonnych miednicy pozostaje jedyną wiarygodną metodą określania stopnia zaawansowania nowotworu klinicznie ograniczonego do narządu. Obecnie wydaje się, że tylko metody histopatologiczne w połączeniu z wycięciem węzła wartowniczego metodą SLND (<i>sentinel lymph node dissection</i>) lub z rozszerzonym usunięciem węzłów chłonnych z miednicy są odpowiednim postępowaniem pozwalającym ocenić stan zajęcia węzłów chłonnych przez RGK.	B C
7. Najlepszą metodą oceny przerzutów do kości (M-staging) jest scyntygrafia kości. U chorych „bezobjawowych”, u których stężenie PSA jest mniejsze niż 20 ng/ml i u których rak jest dobrze lub średnio zróżnicowany, nie ma wskazań do wykonania tego badania. W niejednoznacznych przypadkach PET/CT z zastosowaniem ¹¹ C-choliny może mieć znaczenie, szczególnie jeśli chodzi o zróżnicowanie pomiędzy aktywnymi przerzutami a procesem gojenia się kości.	B C

GR = stopień zaleceń

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

7.5. Piśmiennictwo

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec; 136(6): 1228–1230.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095>
2. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989 Oct; 142(4): 1011–1017.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2477559>
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989 Apr; 141(4): 873–879.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
4. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr; 143(4): 747–752.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309>

5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec; 58(6): 843–848.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
6. Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug; 38(2): 225–229.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895016>
7. Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, Tarle M. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2007 Jul-Aug; 27(4C): 2817–2821.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695453>
8. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov; 98(5): 982–985.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>
9. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990 Nov; 31(6): 597–600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278785>
10. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, Strasser H, Akkad T, Horninger W. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul; 100(1): 47–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033>
11. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, Palascak R. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul; 44(1): 21–30; discussion 30–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671>
12. Zalesky M, Urban M, Smerhovský Z, Zachoval R, Lukes M, Heracek J. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 2008; 15(1): 68–75; discussion 75.
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119407751>
13. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG (eds). *Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management*, 1996, Springer Verlag, Berlin, pp. 65–96.
14. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994 Jan; 73(1): 65–69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298901>
15. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar; 157(3): 902–906.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>
16. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eshenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr; 85(7): 1577–1585.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193949>
17. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr; 51(2): 114–120.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786920>
18. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995 Oct; 154(4): 1392–1396.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545>
19. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995 Oct; 154(4): 1407–1411.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842>

20. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997; 32(2): 160–165.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646>
21. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002 Feb; 167(2 PT 1): 516–520.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
22. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003 Apr; 97(8): 1884–1893.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714>
23. Elliott SP, Shinohara K, Logan SL, Carroll PR. Sextant prostate biopsies predict side and sextant site of extracapsular extension of prostate cancer. *J Urol* 2002 Jul; 168(1): 105–109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050501>
24. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995 Aug; 46(2): 205–212.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542823>
25. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep; 54(3): 490–494.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475360>
26. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001 Jan; 87(1): 66–69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121995>
27. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000 May; 215(2): 445–451.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796923>
28. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008 Nov; 21(6): 371–377.
<http://www.springerlink.com/content/x762r7un2ml1117k/>
29. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Knipscheer BC, Kiemeny LA, Witjes JA, Barentsz JO. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T – comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007; 244(1): 184–195.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/244/1/184>
30. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005 Dec; 174(6): 2158–2163.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280755>
31. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006; 238(3): 929–937.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
32. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI imaging. *Radiology* 2004; 232(1): 140–146.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/140>

33. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt Sc, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: incremental value of endorectal MRI findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004; 232(1): 133–139.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/232/1/133>
34. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE. The role of preoperative endorectal MRI in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004 Jun; 100(12): 2655–2663.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197809>
35. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisemberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM. Endorectal MRI in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006; 238(3): 929–937.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/238/3/929>
36. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisemberg HF. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MRI to the Kattan Nomogram. *Radiology* 2007; 242(1): 182–188.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/242/1/182>
37. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ confined prostate cancer: incremental value of MRI and MRI spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006; 238(2): 597–603.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/238/2/597>
38. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008; 49: 107–120.
<http://www.informaworld.com/smp/1906288645-11741620/content~db=all?content=10.1080/02841850701545821>
39. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study. *Radiology* 1999; 213(2): 473–480.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/213/2/473>
40. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234(3): 804–814.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/234/3/804>
41. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jun; 99(6): 1421–1426.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355373>
42. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov; 160(5): 1722–1726.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783940>
43. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jan; 34(1): 33–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563>
44. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov; 170(5): 1798–1803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>
45. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep; 95(5): 1016–1021.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209685>

46. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM., Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008; 63: 387–395.
[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260\(07\)00334-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260(07)00334-0)
47. GJ Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJH. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR-imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetizationprepared-rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol* 1996 Dec; 167(6): 1503–1507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
48. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun; 348(25): 2491–2499.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134>
49. Heesakkers RA, Fütterer JJ, Hövels AM, van den Bosch HC, Scheenen TW, Hoogeveen YL, Barentsz JO. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 2006 May; 239(2): 481–487.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641354>
50. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, Thoumas D, Zaim S, Vanel D, Tuchmann C, Richard F, Jacqmin D, Delcourt A, Challier E, Leuret T, Cluzel P. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles – initial clinical experience. *Radiology* 1998 Jun; 207(3): 799–808
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609907>
51. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995 Mar; 153(3Pt2): 993–999.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853590>
52. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002; 41(5): 425–429.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442917>
53. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cserenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb; 35(2): 253–263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>
54. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymphnode staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2): 392–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456393>
55. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr; 167(4): 1681–1686.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
56. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug; 168(2): 514–518, discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
57. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Jun; 51(6): 1549–1556.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996201>
58. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007 Mar; 177(3): 916–920.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>
59. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984 May; 11(2): 205–220.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375067>

60. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul- Aug; 19(4A): 2653–2655.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470213>
61. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996 Apr; 155(4): 1348–1351.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632571>
62. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance The clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999 Jun; 26(6): 625–632.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369948>
63. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978 May; 50(3): 178–181.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753456>
64. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978 May; 50(3): 172–177.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753455>
65. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 1982 Mar; 23(3): 214–217.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6460854>
66. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988 Jan; 61(1): 195–202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334948>
67. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, singleand multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Feb; 47(2): 287–297.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>
68. Beheshti M, Vali R, Langsteger W. [18F]Fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Aug; 34(8): 1316–1317.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476505>
69. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol* 2008 May; 20(3): 321–326.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391633>
70. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992 Mar; 69(3): 277–281.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373666>
71. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991 Feb; 145(2): 313–318.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703240>
72. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997 Apr; 79(4): 611–614.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126094>
73. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec; 48(5): 1443–1446.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121646>
74. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993 Aug; 66(788): 672–676.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536607>

75. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996; 56(3): 169–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8860738>
76. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998; 33(4): 376–381.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612680>
77. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999; 35(3): 223–227.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072624>

8. Leczenie: leczenie odroczone (baczna obserwacja /aktywny nadzór)

8.1. Wprowadzenie

Postępowanie terapeutyczne w przypadku raku gruczołu krokowego (RGK), nawet klinicznie ograniczonego do stercza, staje się coraz bardziej złożone z powodu różnych możliwości terapeutycznych, które wykazują podobną skuteczność onkologiczną, natomiast znacznie różnią się działaniami niepożądanymi zależnymi od sposobu leczenia.

Decyzje terapeutyczne dla każdego stadium zaawansowania i grupy ryzyka RGK powinny opierać się na narodowych lub europejskich wytycznych, z jasno sprecyzowanymi zaleceniami dotyczącymi podejmowania decyzji. Co więcej, wielospecjalistyczne podejście może być wskazane od początku u chorych z RGK wysokiego ryzyka, ponieważ jest bardzo prawdopodobne, że w miejscowo zaawansowanej chorobie niezbędne będzie leczenie adjuwantowe. Zaleca się zatem:

- konsultować pacjentów z RGK klinicznie ograniczonym do narządu lub średniego ryzyka w wielospecjalistycznych zespołach złożonych z urologów i radioterapeutów, rozważając możliwość prostatektomii radykalnej (RP) oszczędzającej pęczki nerwowe, niskodawkowej brachyterapii, radioterapii z pól zewnętrznych i aktywnego nadzoru (AS);
- rozważyć, przed rozpoczęciem leczenia, neoadjuwantową i adjuwantową terapię u chorych z RGK wysokiego ryzyka w ramach wielospecjalistycznego forum celem ustalenia najlepszego sposobu postępowania, uwzględniając histopatologiczne, czynnościowe i indywidualne cechy chorego z RGK;
- dokładnie udokumentować, które wytyczne były stosowane przy podejmowaniu decyzji, jeśli wielospecjalistyczne podejście nie mogło być zrealizowane.

8.1.1. Definicja

Istnieje znaczna różnica między zapadalnością i śmiertelnością z powodu RGK: w Stanach Zjednoczonych w 2007 roku rozpoznano 218 900 nowych przypadków, podczas gdy zgonów odnotowano 27 050 [1]. Badania autopsyjne chorych zmarłych z innych przyczyn wskazują, że 60–70% starszych mężczyzn ma rozpoznanego histopatologicznie RGK [2, 3], a znaczny odsetek tych nowotworów nie ulegnie progresji. RGK jest rozpoznawany tylko u 15–20% mężczyzn w czasie ich życia, lecz jedynie 3% spośród nich umrze z powodu tej choroby [4]. Wzrasta odsetek rozpoznawanych niewielkich, ograniczonych do narządu, dobrze zróżnicowanych RGK, głównie z powodu badań przesiewowych opartych na PSA i wykonywaniu wielordzeniowych biopsji stercza. Dane te sugerują, że wielu mężczyzn z ograniczonym do narządu RGK nie odniesie korzyści z radykalnego leczenia. Dla zmniejszenia ryzyka niepotrzebnego leczenia w tej podgrupie zaproponowane zostały zachowawcze strategie baczonej obserwacji i aktywnego nadzoru.

8.1.1.1. Baczna obserwacja (watchful waiting – WW)

Baczna obserwacja nazywana jest także leczeniem odroczone lub leczeniem ukierunkowanym na objawy. Termin ten powstał w erze badań przesiewowych przed wprowadzeniem oznaczania PSA (przed 1990 rokiem) i odnosił się do zachowawczego postępowania z chorymi z RGK aż do momentu rozwoju miejscowej lub ogólnej progresji choroby, kiedy to pacjent byłby leczony paliatywnie metodą przezcewkowej elektroresekcji stercza (TURP) lub innymi metodami stosowanymi w zaburzeniu odpływu moczu, a także terapią hormonalną lub radioterapią jako paliatywnym postępowaniem w przypadku stwierdzenia przerzutów.

8.1.1.2. Aktywny nadzór (active surveillance – AS)

Aktywny nadzór, znany także jako aktywna obserwacja (aktywne monitorowanie), jest nowym terminem w zachowawczym podejściu do RGK. Wprowadzony w poprzednim dziesięcioleciu, 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 (np. podwojenie PSA w krótkim czasie i pogorszenie obrazu histopatologicznego w powtórnej biopsji). W tych przypadkach metody terapeutyczne zmierzają do całkowitego wyleczenia.

8.2. Leczenie odroczone RGK ograniczonego do narządu (T1–T2, NX–N0, M0)

8.2.1. Baczna obserwacja (WW)

Uzasadnieniem WW jest spostrzeżenie, że RGK często wolno ulega progresji i jest rozpoznawany u starszych mężczyzn, u których występuje wysoka zapadalność na choroby towarzyszące i związana z nimi śmiertelność [5]. Baczna obserwacja może być rozważana jako opcja lecznicza u pacjentów z RGK ograniczonym do narządu i ograniczoną przewidywaną długością życia lub u starszych chorych z mniej złośliwymi nowotworami.

Podejmowane były podsumowania zaleceń kluczowych publikacji podejmujących problematykę odroczonego leczenia u chorych z RGK klinicznie ograniczonym do narządu [6–10]. Większość z nich prezentuje podobne wyniki, ponieważ analizowane były te same grupy chorych, ale zastosowano różną metodologię. Wyniki badań dotyczących bacznej obserwacji zwykle dotyczą pacjentów, u których wyniki PSA nie zawsze były dostępne i u których zmiany w większości były wyczuwalne palpacyjnie; obecnie byłiby oni zakwalifikowani do grupy średniego ryzyka według D'Amico i wsp. [11]. Badania te obejmują chorych z obserwacją do 25 lat, dla których punktem końcowym było całkowite przeżycie (OS) i przeżycie swoiste dla choroby (DSS).

Liczne badania wykazują podobne DSS po 10 latach, wynoszące 82–87% [6, 12–17]. W trzech badaniach sprzed ponad 15 lat DSS wyniosło odpowiednio 80%, 79% i 58% [14, 16, 17]. Dwa z tych badań podawały 20-letnie DSS odpowiednio 57% i 32% [14, 16].

Chodak i wsp. podali wyniki zbiorczej analizy 828 pacjentów leczonych metodą bacznej obserwacji [6]. Publikacja oparta jest na wynikach 6 nierandomizowanych badań [10, 18–23]. Podają one przeżycie swoiste dla nowotworu (*cancer specific survival* – CSS) i okres przeżycia wolny od przerzutów po 5 i 10 latach obserwacji [6] (poziom dowodu: 2b). Istotne znaczenie miał stopień złośliwości guza (*grade*), z niskim wskaźnikiem przeżycia dla guzów w stopniu 3. Mimo że 10-letnie CSS są podobnie dobre (87%) dla stopni 1 i 2, bardziej złośliwy nowotwór ma istotnie wyższy współczynnik progresji, a u 42% obserwowano przerzuty odległe (tab. 9).

Tab. 9. Wyniki leczenia odroczonego w RGK ograniczonym do narządu, w zależności od stopnia złośliwości nowotworu [6]: procent pacjentów (95% przedział ufności) przeżywających 5 i 10 lat

Stopień złośliwości	5 lat (%)	10 lat (%)
Przeżycie swoiste dla choroby		
Stopień 1	98 (96–99)	87 (81–91)
Stopień 2	97 (93–98)	87 (80–92)
Stopień 3	67 (51–79)	34 (19–50)
Przeżycie wolne od przerzutów		
Stopień 1	93 (90–95)	81 (75–86)
Stopień 2	84 (79–89)	58 (49–66)
Stopień 3	51 (36–64)	26 (13–41)

Znaczenie stopnia złośliwości guza dla przeżycia po leczeniu zachowawczym RGK podkreślono także w dużym rejestrze badań obejmującym bazę danych Narodowego Instytutu Raka w USA, zawierającą obserwację (Surveillance), epidemiologię (Epidemiology) i wyniki końcowe (End Results) (SEER) [12] (poziom dowodu: 3). Pacjenci w stadium złośliwości stopnia 1, 2 i 3 mieli 10-letnie CSS wynoszące odpowiednio 92%, 76% i 43%, korelujące z danymi z analizy zbiorczej.

Doniesienia Chodaka i wsp., również oceniające wyniki leczenia chorych w stopniu zaawansowania T1 [6], wykazały 10-letnie przeżycia swoiste dla nowotworu, wynoszące dla stopni złośliwości 1 i 2 odpowiednio 96% i 94% [6]. Przeżycie wolne od przerzutów wyniosło 92% dla chorych z rakiem stopnia 1, a 78% dla stopnia 2, co wskazuje na większe ryzyko progresji u pacjentów ze średnio zróżnicowanymi nowotworami. Ta różnica w zakresie progresji koreluje z wynikami innych badań dotyczących choroby w stadium T1a [24, 25].

Dla dokładnej oceny stopnia zaawansowania i uniknięcia bardziej rozległych i/lub gorzej zróżnicowanych nowotworów sugerowano powtarzanie badań PSA, TRUS i biopsji igłowej stercza, zwłaszcza u młodszych mężczyzn z przewidywaną długą długością życia [26].

Wpływ stopnia zróżnicowania raka na ryzyko progresji i w rezultacie zgon z jego powodu został także określony w pracy Albertsena i wsp. [27]. Poddali oni ponownej ocenie wszystkie preparaty biopsji stercza ocenionej według Gl.s. i wykazali, że ryzyko zgonu z powodu RGK było bardzo wysokie w nowotworach o złośliwości 7–10, średnie w nowotworach ocenianych na 6 i niskie w rakach o Gl.s. 2–5 (tab. 10) [28, 29] (poziom dowodu: 3). Praca ta wykazała również, że po leczeniu zachowawczym nowotwory o zróżnicowaniu 6–10 w Gl.s. wiążą się z istotnym ryzykiem śmierci przed upływem 15 lat obserwacji. Krzywe CSS dla tej grupy chorych były prezentowane w jednym z ostatnio opublikowanych artykułów poruszającym problem różnych metod oceny wyników leczenia dla RGK ograniczonego do narządu [28].

Tab. 10. Ryzyko zgonu z powodu RGK w okresie 15 lat w zależności od zróżnicowania w skali Gleasona w momencie rozpoznania raka, u pacjentów w wieku 55–74 lat, z chorobą ograniczoną do narządu [27, 28]

Skala Gleasona	Ryzyko zgonu z powodu raka* (%)	Śmiertelność swoista dla nowotworu (%)**
2–4	4–7	8
5	6–11	14
6	18–30	44
7	42–70	76
8–10	60–87	93

* Dane dotyczące ryzyka zgonu z powodu nowotworu różnią się między grupami wiekowymi i odzwierciedlają prawdziwe ryzyko w badanej populacji (biorąc pod uwagę aktualną śmiertelność z powodu innych czynników).

** Śmiertelność swoista dla nowotworu rekompensuje różnice w śmiertelności z powodu innych czynników i wskazuje na wyniki, jeśli pacjent rzeczywiście przeżył 15 lat.

Wieloletnie obserwacje pacjentów włączonych do grupy WW albo RP zostały opracowane w oparciu o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych: pierwsze dotyczyło obserwacji sprzed okresu wykonywania badań przesiewowych z zastosowaniem PSA [29], drugie z początku wykonywania badań przesiewowych z zastosowaniem PSA [30], a trzecie to badanie nowe, z którego wyniki nie są jeszcze dostatecznie odległe [1].

Amerykańska Veterans Administration Cooperative Urological Research Group pomiędzy 1967 a 1975 rokiem losowo podzieliła 142 pacjentów z RGK klinicznie ograniczonym do narządu. Badanie, ze względu na moc statystyczną, nie wykazało różnic w skuteczności leczenia [31]. Pomiędzy 1989 i 1999 rokiem Skandynawska Grupa Badawcza Raka Stercza Nr 4 (SPCG-4) w sposób randomizowany podzieliła 695 chorych, w klinicznym stadium zaawansowania T1–T2, do WW (348) albo RP (347) (tab. 11) [30]. Badanie to rozpoczęło po wprowadzeniu PSA do praktyki klinicznej, ale tylko u 5% mężczyzn postawiono rozpoznanie dzięki badaniom przesiewowym. Po obserwacji, którego mediana wynosiła 10,8 lat, wykazano znaczący spadek śmiertelności swoistej dla nowotworu, całkowitej śmiertelności, ryzyka progresji przerzutów i miejscowej progresji u chorych leczonych metodą RP względem grupy WW (poziom dowodu: 1b).

Tab. 11. Wyniki Skandynawskiej Grupy Badawczej Raka Stercza Nr 4 (SPCG-4) po 10 latach obserwacji (mediana 8,2 lat) [30]

	RP (n 347) % (n)	WW (n 348) % (n)	Względne ryzyko (95% CI)	Wartość p
Śmiertelność swoista dla choroby	9,6 (30)	14,9 (50)	0,56 (0,36–0,88)	0,01
Całkowita śmiertelność	27 (83)	32 (106)	0,74 (0,56–0,86)	0,04
Wznowa ogólna	15,2 (50)	35,4 (79)	0,60 (0,42–0,44)	0,004
Miejscowa wznowa	19,2 (64)	44,3 (149)	0,33 (0,25–0,44)	<0,001

Ostatnio zostały opublikowane wyniki dalszych 3 lat obserwacji. Po 12 latach obserwacji grupa chorych leczonych metodą RP wypadła istotnie lepiej pod względem śmiertelności swoistej dla raka stercza (różnica 5,4%) i stwierdzonej progresji raka bez przerzutów (różnica 6,7%) (tab. 12) [32] (poziom dowodu: 1b).

Tab. 12. Wyniki Skandynawskiej Grupy Badawczej Raka Stercza Nr 4 (SPCG-4) po 12 latach obserwacji (mediana 10,8 lat) [32]

	RP (n 347) % (n)	WW (n 348) % (n)	Względne ryzyko (95% CI)	Wartość p
Śmiertelność swoista dla choroby	12,5 (43)	17,9 (68)	0,65 (0,2–11,1)	0,03
Wznowa raka do stadium choroby przerzutowej	19,3	26	0,65 (0,47–0,88)	0,006

Badanie Prostate Cancer Intervention Versus Observation: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT) [1] jest obecnie prowadzonym wielośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym z grupą kontrolną, porównującym RP i WW u chorych w stadium zaawansowania klinicznego T1–T2. W latach 1994–2002 zostało włączonych do badania 731 pacjentów z medianą wieku 67 lat. Mediana PSA wyniosła 7,8 ng/ml (średnio 10,2 ng/ml). Trzy czwarte mężczyzn było w stadium zaawansowania T1c. Stosując poprzednio zdefiniowane kategorie ryzyka nowotworowego, w tym stężenie PSA, stopień złośliwości w skali Gleasona i stopień zaawansowania guza, około 43% mężczyzn zakwalifikowano do grupy niskiego, 36% – średniego, a 20% – wysokiego ryzyka raka stercza. Obserwację planuje się na 15 lat, a pierwszorzędnym punktem końcowym będzie całkowita śmiertelność. Chorzy włączeni do badania PIVOT stanowią grupę bardziej reprezentatywną w aspekcie rozpoznawania i leczenia niż chorzy włączeni do badania SPCG-4.

Podsumowanie

- Obecnie 40–50% nowych przypadków RGK jest rozpoznawanych w stadium zaawansowania klinicznego T1c [33]. Odsetek rozpoznań małych, ograniczonych do narządu, dobrze zróżnicowanych RGK wzrasta, głównie ze względu na badania przesiewowe z użyciem PSA i stosowanie wielordzeniowych schematów biopsji stercza.
- Badanie SPCG-4 pokazało znaczącą przewagę RP nad WW, jednak tylko 5% badanych należało do grupy objętej badaniem przesiewowym z użyciem PSA.
- W ostatnich 20 latach obserwuje się tendencję rozpoznawania w kierunku wyższych stopni w skali Gleasona [34], nawet w przypadkach ognisk mikroskopowych. Niektóre nowotwory, ocenione wcześniej jako Gl.s. 6 (3+3), byłyby obecnie oceniane co najmniej jako Gl.s. 7 (3+4).
- Wyprzedzenie rozpoznania dzięki stosowaniu badań przesiewowych z użyciem PSA wynosi obecnie 10 lat [35, 36]. Jest zatem możliwe, że śmiertelność z powodu raka wśród nieleczonych, niewykrywanych w badaniu przesiewowym RGK, u chorych z obecnie ocenionym zróżnicowaniem raka jako Gl.s. 6 może obniżyć się po 20 latach do 10% [37].

Jest możliwe, że niewielkie, ograniczone do narządu, dobrze zróżnicowane RGK nie będą ulegać rozwojowi, a leczenie radykalne może doprowadzić do nadmiernego leczenia (*overtreatment*) i problemów dotyczących jakości życia i kosztów.

8.2.2. Aktywny nadzór (*active surveillance* – AS)

Aktywny nadzór został zdefiniowany w celu ograniczenia nadmiernego leczenia u chorych z rakiem stercza klinicznie ograniczonym do narządu, niskiego ryzyka, nie wykluczając jednak w przyszłości leczenia radykalnego, jak to ma miejsce w strategii WW. Dostępne są jedynie wczesne dane z randomizowanych badań dotyczących AS, z czasem obserwacji poniżej 10 lat. W USA w 2006 roku zostało zapoczątkowane wieloośrodkowe badanie kliniczne porównujące AS i natychmiastowe leczenie. Jego wyniki spodziewane są w 2025 roku.

Choo, Klotz i wsp. byli pierwszymi autorami, którzy opublikowali wyniki prospektywnego badania dotyczącego AS [38, 39]. Włączyli oni do badania 331 chorych w stadium klinicznym T1c lub T2a, z PSA ≤ 10 ng/ml i Gl.s. ≤ 6 [PSA ≤ 15 i Gl.s. ≤ 7 (3+4) u chorych powyżej 70. roku życia]. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8 lat, całkowite przeżycie wyniosło 85%, podczas gdy przeżycie swoiste dla choroby i przeżycie wolne od przerzutów wyniosło 99%. Mediana czasu podwojenia PSA wynosiła 7 lat; u 42% ten czas przekraczał 10 lat, a u 22% był poniżej 3 lat. 33% chorych poddanych zostało leczeniu radykalnemu: 20% z powodu czasu podwojenia PSA poniżej 3 lat, 5% z powodu progresji zróżnicowania raka (wg skali Gleasona) w kolejnych biopsjach, a 10% z powodu preferencji chorego.

Soloway i wsp., oceniając 157 pacjentów w czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 4 lata, nie obserwowali zgonów z powodu raka stercza ani choroby przerzutowej i tylko 8% poddanych zostało leczeniu odroczoneму [40]. Carter i wsp. w grupie 407 chorych obserwowanych przez okres, którego mediana wynosiła 3,4 lat, nie odnotowali zgonu z powodu RGK [41].

W późniejszym czasie zostało przeprowadzonych wiele innych badań oceniających aktywny nadzór w klinicznie ograniczonym do narządu RGK (tab. 13). Wszystkie te badania potwierdziły, że u dobrze dobranych pacjentów, z rakiem niskiego ryzyka, obserwuje się mały odsetek progresji i zgonów swoistych dla nowotworu, a jedynie niewielu chorych wymagało odroczonego leczenia radykalnego. Do uzyskania ostatecznych wyników konieczne będzie jednak 5–7 lat obserwacji.

Tab. 13. Próby kliniczne oceniające AS w raku stercza ograniczonym do narządu

Autor	n	Obserwacja (lata)	Całkowite przeżycie	Przeżycie swoiste dla nowotworu	Progresja/ interwencja	Kryteria włączenia PSA (ng/ml)
Klotz (2009) [42]	453	6,8 (1–13)	78,6%	97,2%	30%	PSA ≤ 10 , Gl.s. ≤ 6
Van der Bergh (2008) [43]	616	3,9 (0–11)	91%	99,8%	32% interwencji, tylko 14% z powodu progresji	PSA ≤ 10 , PSAD $\leq 0,2$, cT1c/T2, Gl.s. ≤ 6 , ≤ 2 dodatnie biopsje RGK
Soloway (2008) [40]	99	4 (1–14,9)	----	100%	9%	<80 lat, Gl.s. ≤ 6 , PSA $\leq 0,15$, cT ≤ 2 , $\leq 50\%$ raka w ≤ 2 biopsjach
Dall'Era (2008) [44]	321	3,6 (1–17)	100%	100%	24%	PSA <10, Gl.s. ≤ 6 , bez Gl.s. >3, <33% dodatnich biopsji, cT1–2a
Berglund (2008) [45]	104	3 (1–6)	----	100%	27%	PSA 10, cT1–2a, Gl.s. ≤ 3 , ≤ 3 dodatnie biopsje, <50% raka w biopsji
Al. Otaibi (2008) [46]	186	6,4 (2,5–14)	----	100%	36%	\leq cT2a, ≤ 2 dodatnich biopsji, $\leq 50\%$ raka w biopsji, bez stopnia 4 w skali Gleasona
Takehi (2008) [47]	134	4,5	2,5%	100%	17,7%	cT1c NO, MO, 50–80 lat, PSA ≤ 20 , ≤ 2 biopsje dodatnie z 6–2 biopsji, Gl.s. ≤ 6 , $\leq 50\%$ utkania raka

Inne badania określiły kryteria kwalifikacji do włączenia do grupy AS:

- RGK klinicznie ograniczony do narządu (T1–T2)
- zróżnicowanie raka w Gl.s. ≤ 7
- PSA $< 15\text{--}20$ ng/ml [5].

Co więcej, dla oceny progresji raka zostały przyjęte różne kryteria [5], chociaż wszystkie grupy stosowały następujące parametry:

- czas podwojenia PSA, wartość odcięcia pomiędzy ≤ 2 a ≤ 4 lat
- progresja zróżnicowania raka do Gl.s. ≥ 7 oceniona przy powtórnej biopsji, wykonywana przy przedziałach czasu od 1 do 4 lat.

Te wskazania nie mają właściwej walidyzacji. Obecnie nie jest możliwe określenie rekomendacji zgodnych z zasadami *evidence based medicine* dla chorych z długą przewidywaną długością życia.

Dane z piśmiennictwa, które obejmują PSA i jego zmiany w czasie, są niepełne. W ostatnim przeglądowym artykule wskazuje się, że chorzy z PSA < 3 ng/ml nie umierają z powodu raka stercza w okresie 10 lat, a zmiany PSA w czasie miały niewielkie znaczenie dla oceny ryzyka progresji [48].

Powyższe dane wskazują na wysokie ryzyko progresji nowotworu po leczeniu zachowawczym u niektórych chorych z ograniczonym do narządu RGK. Potwierdziły to wyniki innych badań, w których pacjenci o przewidywanej długości życia przekraczającej 10 lat mieli wyższą śmiertelność z powodu RGK, jeśli nie byli leczeni radykalnie [49–51]. Długoterminowe obserwacje Johanssona są podobne: ryzyko zgonu z powodu raka stercza jest wyższe u chorych z czasem przeżycia ponad 15 lat, z dobrze i średnio zróżnicowanym rakiem stercza w chwili rozpoznania [52] (poziom dowodu: 3).

Dla chorych, którzy decydują się na leczenie odroczone, ryzyko hormonoterapii opóźnionej do chwili wystąpienia progresji choroby jest umiarkowane, chociaż opisywano, w 15-letnim okresie obserwacji, krótszy czas CSS w porównaniu z terapią natychmiastową, u chorych z RGK ograniczonym do narządu (bez wykorzystania PSA do oceny stopnia zaawansowania) [53].

Przeciwnie niż doniesienie Lundgrena i wsp. [53], raport grupy Casodex Early Prostate Cancer wykazał, że w grupie mężczyzn z RGK ograniczonym do narządu, leczonych bikalutamidem w dawce 150 mg, stwierdza się wyższą śmiertelność w porównaniu z grupą placebo [54].

Podsumowując, wydaje się, że należy wstrzymać się z terapią hormonalną do chwili uzyskania ostatecznych dowodów na aktywność choroby (progresję), niemniej jednak otwarta pozostaje kwestia, czy chory może odnieść korzyść, jeśli leczenie zostanie zastosowane przed rozwojem choroby przerzutowej [55] (patrz niżej).

8.3. Leczenie odroczone miejscowo zaawansowanego raka stercza (stopień zaawansowania T3–T4, NX–N0, M0)

Piśmiennictwo dotyczące problemu leczenia odroczonego miejscowo zaawansowanego raka stercza nie jest obszerne. Nie ma publikacji z badań randomizowanych, które porównywałyby bardziej agresywne leczenie, takie jak radioterapia czy leczenie operacyjne z leczeniem hormonalnym lub bez leczenia hormonalnego.

Większość pacjentów, u których dochodzi do progresji choroby po leczeniu odroczonego miejscowo zaawansowanej choroby, będzie kandydatami do leczenia hormonalnego. Wyniki badań nierandomizowanych wskazują, że leczenie hormonalne może być bezpiecznie odroczone do czasu wystąpienia progresji do choroby przerzutowej; nie obserwowano wydłużenia przeżycia u chorych, u których wykonywano natychmiastową orchiektomię w porównaniu z pacjentami z leczeniem odroczonego [56, 57].

W jednym z ostatnich randomizowanych badań prospektywnych – próbie klinicznej III fazy (EORTC 30981), 985 pacjentów z rakiem stercza T0-4, N0-2, M0 zostało losowo przypisanych do grup, które albo poddawane były natychmiastowej ablacji androgenowej (ADT) lub ADT było włączana tylko w przypadku objawowej progresji choroby lub przy wystąpieniu poważnych powikłań [58, 59].

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 7,8 lat, współczynnik ryzyka w zakresie całkowitego przeżycia wyniósł 1,25 (95% przedział ufności CI: 1,05–1,48; $p > 0,1$) na korzyść natychmiastowego leczenia, prawdopodobnie z powodu mniejszej liczby zgonów z przyczyn nienowotworowych ($p = 0,06$).

Czas od randomizacji do progresji do fazy hormonooporności, jak również przeżycia swoiste dla raka, nie różniły się znacząco. Mediana czasu od rozpoczęcia badania do wdrożenia leczenia odroczonego wynosiła 7 lat. W tej grupie 126 chorych (25,6%) zmarło bez konieczności zastosowania leczenia RGK (44% zgonów w tej grupie). Wniosek z tego badania jest następujący: natychmiastowa ADT powoduje niewielkie, ale istotne statystycznie wydłużenie całkowitego przeżycia, bez istotnych różnic w zakresie śmiertelności swoistej dla raka oraz czasu przeżycia bez objawów klinicznych. Co więcej, autorzy ci wyodrębnili istotne czynniki ryzyka związane z gorszym rokowaniem w obu grupach: pacjenci z wyjściowym stężeniem PSA >50 ng/ml mieli 3,5 razy większe ryzyko zgonu z powodu RGK niż gdy stężenie PSA wynosiło ≤8 ng/ml. Jeżeli wyjściowe stężenie PSA mieściło się pomiędzy 8 ng/ml i 50 ng/ml, ryzyko śmierci z powodu raka stercza było 7,5 razy większe u chorych z czasem podwojenia wartości PSA <12 miesięcy niż u chorych z czasem podwojenia PSA >12 miesięcy. Czas do wznowy biochemicznej po uzyskaniu odpowiedzi na natychmiastową ADT korelował znacząco z wyjściowym stężeniem PSA, co sugerowało, że wyjściowe stężenie PSA może także odzwierciedlać agresywność nowotworu.

Porównanie wczesnego i odroczonego leczenia w dużym, randomizowanym badaniu Medical Research Council (MRC) wykazało korzyść w długości przeżycia po natychmiastowym leczeniu hormonalnym [60], podobnie jak w cytowanej wcześniej pracy Lundgren i wsp. [53] (poziom dowodu: 1b).

Co więcej, porównanie bikalutamidu, stosowanego w dawce 150 mg/dzień, z placebo wykazało, że przeżycie wolne od wznowy (PFS) było dłuższe przy wczesnym leczeniu u chorych z miejscowo zaawansowanym RGK [54] (poziom dowodu: 1b).

Pięćdziesięciu bezobjawowych chorych (średni wiek 71 lat) z wysoko lub średnio zróżnicowanym rakiem stercza, w stadium T3 M0 poddano obserwacji przez 169 miesięcy [61]. CSS po 5 i 10 latach wynosiło odpowiednio 90% i 74%, a prawdopodobieństwo niestosowania leczenia po 5 i 10 latach odpowiednio 40% i 30%. Autorzy podsumowali, że WW może być metodą z wyboru u wybranych chorych z dobrze i średnio zróżnicowanymi rakami T3, u których przewidywana długość życia jest krótsza niż 10 lat (poziom dowodu: 3).

8.4. Leczenie odroczone przerzutowego raka stercza (stopień zaawansowania M1)

W tym zakresie dostępnych jest niewiele danych. Jedynymi kandydatami do tego rodzaju postępowania powinni być chorzy bezobjawowi, z silną chęcią uniknięcia działań niepożądanych (poziom dowodu: 4). Ponieważ mediana czasu przeżycia wynosi około 2 lat, czas bez jakiegokolwiek leczenia (zanim pojawią się objawy) w większości przypadków jest bardzo krótki. W badaniu MRC podkreślono ryzyko wystąpienia powikłań (złamania patologiczne, kompresyjne złamania kręgow) i nawet śmierci z powodu raka stercza, bez uzyskania korzyści z leczenia hormonalnego [60, 62] (poziom dowodu: 1b). Jeśli jednak u pacjenta z zaawansowanym rakiem stercza zostanie wybrana opcja leczenia odroczonego, niezbędna jest ścisła obserwacja.

8.5. Podsumowanie leczenia odroczonego

8.5.1. Wskazania do leczenia odroczonego

W klinicznie zlokalizowanym RGK (NX–N0, M0):	LE
• Stopień zaawansowania T1a: dobrze i średnio zróżnicowane nowotwory. U młodszych pacjentów z przewidywaną długością życia ponad 10 lat zalecane są: ponowna ocena stężenia PSA, TRUS i biopsje pozostałej tkanki stercza.	2a
• Stopień zaawansowania T1b–T2b: dobrze i średnio zróżnicowane nowotwory. U bezobjawowych chorych o przewidywanej długości życia <10 lat.	2a
• Kryteria włączenia aktywnego nadzoru chorych z najniższym ryzykiem progresji raka: PSA <10 ng/ml, Gl.s. ≤6, ≤2 dodatnich biopsji, ≤50% raka na biopsję, cT1c–cT2a.	

8.5.2. Możliwości zastosowania leczenia odroczonego

W klinicznie ograniczonym do narządu RGK (NX–N0, M0):	LE
• Stopień zaawansowania T1b–T2b, pacjenci, którzy są dobrze poinformowani i z dobrze zróżnicowanym (lub Gl.s. 2–4) RGK oraz przewidywaną długością życia 10–15 lat.	
• Wszyscy pacjenci, którzy nie akceptują działań niepożądanych leczenia aktywnego.	
• Dobrze poinformowani, bezobjawowi pacjenci z wysokim stężeniem PSA, których wyleczenie jest mało prawdopodobne.	3

W miejscowo zaawansowanej chorobie (stopień zaawansowania T3–T4):	LE
• Bezobjawowi pacjenci z dobrze lub średnio zróżnicowanym rakiem, z krótkim przewidywanym czasem przeżycia.	3
• PSA <50 ng/ml i czas podwojenia PSA >12 miesięcy.	1
W chorobie przerzutowej (M1):	LE
• Bardzo rzadko, chorzy bez żadnych objawów i z możliwością dokładnej obserwacji.	4

LE = poziom dowodu naukowego

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Romuald Zdrojowy**

8.6. Piśmiennictwo

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009 Jan; 30(1): 81–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783735>
2. Rullis I, Schaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology* 1975 Sep; 6(3): 295–297.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1172317>
3. Sakr, WA, Grignon, DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994 May-Jun; 8(3): 439–443.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803731>
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 106–130.
<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/56/2/106>
5. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul; 102(1): 10–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774>
6. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994 Jan; 330(4): 242–248.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>
7. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995 Dec; 154(6): 2144–2148.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500479>
8. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994 Feb; 43(2 Suppl): 41–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116132>
9. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994; 44(6A): 47–52.
10. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993 Jul; 72(2): 310–322.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319164>
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep; 280(11): 969–974.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/11/969>
12. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997 Mar; 349(9056): 906–910.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>

13. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000 Sep;56(3): 442-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312>
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989 Apr; 1(8642): 799-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901>
15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 May; 352(19): 1977-1984.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/19/1977>
16. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007 Oct; 52(4): 1028-1035.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467883>
17. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(4): 265-271.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765>
18. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987; 42(1): 49-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3590404>
19. Goodman CM, Busuttill A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988 Dec; 62(6): 576-580.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3219513>
20. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992 Jul; 70(1 Suppl): 307-310.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600492>
21. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991 Feb; 67(4): 1091-1096.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991257>
22. Adolfsson J, Carstensen J, Löwhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992 Feb; 69(2): 183-187.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537031>
23. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992 Apr; 267(16): 2191-2196.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1556796>
24. Lowe BA. Management of stage T1a Prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug; 14(3): 178-182.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865481>
25. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999 Jan; 70(1): 49-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989421>
26. Griebing TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug; 14(3): 156-164.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865478>
27. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep; 280(11): 975-980.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>

28. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999 Aug; 162(2): 439–444.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053>
29. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carroll K. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004 Nov; 172(5 Pt 1): 1871–1876.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741>
30. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002 Sep; 347(11): 781–789.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226148>
31. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172: 65–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578259>
32. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1144–1154.
<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/100/16/1144>
33. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008 Sep; 26(5): 437–442.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813934>
34. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005 Sep; 97(17): 1248–1253.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145045>
35. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun; 95(12): 868–878.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>
36. Törnblom M, Eriksson H, Franzén S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, Hugosson J. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004 Jan; 108(1): 122–129.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618626>
37. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(12): 692–698.
<http://www.nature.com/ncponc/journal/v4/n12/full/ncponc0966.html>
38. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002 Apr; 167(4): 1664–1669.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912384>
39. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, Fleshner N, Bunting P, Kapusta L, Hruby G. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul; 50(3): 615–620.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395227>
40. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008 Jan; 101(2): 165–169.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850361>

41. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007 Dec; 178(6): 2359–2364.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>
42. Klotz L, Nam R, Lam A, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long term follow-up of a large active surveillance cohort. *J Urol* 2009 Suppl; 184(4): abstract #606.
43. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH, Schroder FH. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan; 55(1): 1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805628>
44. Dall’Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, Meng MV, Kane CJ, Perez N, Master VA, Carroll PR. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008 Jun 15; 112(12): 2664–2670.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>
45. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for AS. *J Urol* 2008 Nov; 180(5): 1964–1967; discussion 1967–1968.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801515>
46. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, Bégin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008 Jul 15; 113(2): 286–292.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>
47. Kakehi Y, Kamoto T, Shiaishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu K, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, Shinohara N, Egawa S, Irie A, Sato T, Maeda O, Meguro N, Sumiyoshi Y, Suzuki T, Shimizu N, Arai Y, Terai A, Kato T, Habuchi T, Fujimoto H, Niwakawa M. Prospective evaluation of selection criteria for as in Japanese patients with stage T1cNOMO prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008 Feb; 38(2): 122–128.
<http://jjco.oxfordjournals.org/cgi/reprint/38/2/122.pdf>
48. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001 Nov; 40(5): 488–494.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752854>
49. Aus G, Hugosson J, Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995 Aug; 154(2 PT 1): 460–465.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541864>
50. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995 Dec; 154(6): 2115–2117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500471>
51. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999 Feb; 161(2): 524–528.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915440>
52. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004 Jun; 291(22): 2713–2719.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>
53. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995 May; 153(5): 1580–1586.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714978>
54. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists’ Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov; 172(5Pt1): 1865–1870.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>

55. Weissbach L, Schäfer C, Heidenreich A. [A paradigm shift. Defensive strategies for the treatment of localized prostate cancer in the new S3 guideline.] *Der Urologe A* 2010 Feb; 49(2): 199–205. [Article in German]
<http://www.springerlink.com/content/255p21452x1l5156/>
56. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994 Nov; 74(5): 637–641.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827816>
57. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985 Dec; 57(6): 724–728.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>
58. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr; 4(12): 1868–1876.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
59. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008 May; 53(5): 941–949.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>
60. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb; 79(2): 235–246.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
61. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999 Feb; 161(2): 505–508.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915436>
62. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997 Oct; 158(4): 1623–1624.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187>

9. Leczenie: prostatektomia radykalna

9.1. Wprowadzenie

Leczenie chirurgiczne raka stercza polega na wykonaniu prostatektomii radykalnej (*radical prostatectomy* – RP), która obejmuje usunięcie całego gruczołu krokowego, pomiędzy cewką i pęcherzem moczowym, oraz resekcję pęcherzyków nasiennych wraz z odpowiednią ilością otaczających tkanek, celem uzyskania ujemnych marginesów chirurgicznych. Niejednokrotnie podczas tej operacji usuwa się również obustronnie węzły chłonne miedniczne. U mężczyzn z ograniczonym do narządu RGK i przewidywaną długością życia co najmniej 10 lat celem RP jest eradykacja choroby, przy jednoczesnym zachowaniu trzymania moczu i – gdy jest to możliwe – także wzdrodu [1]. Obecnie nie ma prognozy wiekowej dla wykonywania RP, a chorzy nie powinni być dyskwalifikowani do tego zabiegu tylko na podstawie wieku [2]. Przede wszystkim rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób współistniejących wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn niezwiązanych z rakiem stercza [3, 4]. Oszacowanie pozostałej długości życia jest więc nadrzędną kwestią przy kwalifikacji do tej operacji.

Po raz pierwszy prostatektomia radykalna została wykonana na początku XX wieku przez Younga [5], z dostępu przezkroczonego. Natomiast Memmelaar i Millin po raz pierwszy wykonali RP załonową [6]. W roku 1982 Walsh i Donker opracowali anatomie splotu żyły grzbietowej prącia i pęczków naczyniowo-nerwowych (NVB). Zaowocowało to znacznym śródoperacyjnym zmniejszeniem utraty krwi i polepszeniem wyników trzymania moczu oraz potencji [7]. Jak wykazano w prospektywnych, randomizowanych badaniach RP jest obecnie jedyną

formą leczenia ograniczonego do narządu raka stercza wykazującą korzyść, w porównaniu z leczeniem zachowawczym, w przeżyciu swoistym dla nowotworu (CSS) [8]. Nabyte doświadczenie chirurgiczne pozwoliło zmniejszyć odsetek powikłań po RP i poprawiło wyniki leczenia tego nowotworu [9–12].

Całkowite chirurgiczne usunięcie stercza jest doskonałym rozwiązaniem leczenia u prawidłowo wybranych chorych z ograniczonym do narządu rakiem stercza. Wykonane przez doświadczonego chirurga, powinno zapewniać satysfakcjonującą pooperacyjną jakość życia. Niski odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych osiągnęty przez doświadczonych chirurgów wskazuje, że doświadczenie i szczególna troska o detale operacyjne, dostosowana do charakteru nowotworu, może zmniejszyć odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych i polepszyć wyniki leczenia tego raka metodą RP [13].

Radykalna załonowa prostatektomia (*radical retropubic prostatectomy* – RRP) i przezkroczoza prostatektomia są wykonywane metodą otwartą; od niedawna stosowane są także mniej inwazyjne techniki – radykalna prostatektomia laparoskopowa (*laparoscopic radical prostatectomy* – LRP) i radykalna prostatektomia wykonywana z pomocą robota (*robot-assisted radical prostatectomy* – RALP). Dostęp załonowy jest częściej wybierany niż kroczozy, ponieważ umożliwia jednoczesną ocenę miednicznych węzłów chłonnych. Sugerowano, że przezkroczoza RP może zwiększać ryzyko dodatnich marginesów chirurgicznych [14], jednak nie zostało to potwierdzone [15]. W ostatniej dekadzie kilka europejskich ośrodków uzyskało istotne doświadczenie w LRP [16–19]. Dynamicznie rozwija się również RALP.

W ostatnim systematycznym przeglądzie piśmiennictwa porównano wyniki RRP i LRP/RALP. Wykazano, że LRP i RALP wiązały się z istotnie mniejszą utratą krwi i wskaźnikiem jej przetoczeń, ale dostępne dane nie są wystarczające dla wykazania wyższości któregośkolwiek z dostępów chirurgicznych zarówno w kategoriach czynnościowych, jak i onkologicznych [20]. Sugerowano, że konieczność zastosowania terapii ratunkowej – *salvage* – radioterapii z pól zewnętrznych (EBRT) lub ablacji androgenowej w okresie 6 miesięcy – częściej występowała po LRP i RALP niż po RRP [21]. W jednym z ostatnich badań [22] wykazano, że w przypadku pacjentów, którzy byli poddani LRP lub RALP, w porównaniu do tych operowanych RRP, notowano:

- krótszy okres hospitalizacji;
- mniejszy odsetek powikłań oddechowych, a także różnych powikłań chirurgicznych czy zwiężeń;
- podobną częstość stosowania terapii uzupełniających;
- większą ilość powikłań ze strony układu moczowo-płciowego, nietrzymania moczu i zaburzeń wzroku.

Jasne jest zatem, że mimo iż w Stanach Zjednoczonych i w niektórych krajach Europy, RALP zastępuje RRP jako złoty standard leczenia chirurgicznego w ograniczonym do narządu raku stercza, nie zostało dotąd rozstrzygnięte, która technika ma wyższość w kategoriach wyników czynnościowych i onkologicznych oraz relacji kosztów do efektywności. Pilnie są zatem potrzebne badania prospektywne.

9.2. Niskiego ryzyka, ograniczony do narządu RGK: cT1–T2a, Gl.s. 2–6, PSA <10 ng/ml

Pacjenci z rakiem stercza niskiego ryzyka, ograniczonym do narządu, powinni być informowani o wynikach randomizowanych badań porównujących załonową RP i WW w ograniczonym do narządu raku stercza. W badaniu tym wykazano, że RP zmniejsza śmiertelność związaną z rakiem i ryzyko przerzutów u mężczyzn poniżej 65. roku życia, z niewielkimi korzyściami lub brakiem korzyści po 10 i więcej latach po operacji [8].

9.2.1. Stopień zaawansowania T1a–T1b RGK

Stopień T1a raka stercza definiowany jest jako przypadkowe znalezienie raka w preparacie histopatologicznym w 5% lub mniej usuniętej tkanki stercza (przecawkowa elektroresekcja stercza – TURP lub otwarta adenomektomia). Stopień T1b raka stercza określa wówczas, gdy nowotwór obejmuje ponad 5% objętości stercza. Opublikowane badania wykazały, że stopień pT0 występuje w 4–21%, a stadium raka ograniczonego do narządu w 47–85% preparatów pochodzących z wykonanej w okresie późniejszym RP [23].

Badania szwedzkie, oparte na rejestrze 23 288 mężczyzn z incydentalnym rakiem stercza wykrytym po TURP lub adenomektomii, opracowane przed czasem wykrycia antygenu PSA, wykazały 10-letnią śmiertelność z powodu raka stercza wynoszącą 26,6%. Nie były dostępne informacje obejmujące stężenie PSA czy zróżnicowanie raka w skali Gleasona, a także liczbę przypadków z podziałem na stopnie cT1a i cT1b [24]. Inne starsze badania wykazały, że chociaż ryzyko progresji nieleczonych raków stercza w stopniu T1a po 5 latach

wynosi tylko 5%, po 10–13 latach raki te mogą jednak ulec progresji w około 50% [25]. Wydaje się zatem, że u młodszych pacjentów z przewidywaną długością życia 15 i więcej lat ryzyko progresji choroby było realne. W odróżnieniu od tego, większość pacjentów z nowotworami stopnia T1b wykazywała progresję po 5 latach i konieczne było leczenie agresywne [25]. Pacjenci ze zmianami T1b mieli proponowaną RP, gdy ich przewidywana długość życia wynosiła 10 lat i więcej.

Niemniej jednak pozostaje niewyjaśnione, czy wyniki te są nadal aktualne w erze PSA. W ostatniej analizie przypadków raka stercza w stadiach T1a/b:

- jedynym istotnym predyktorem obecności rezydualnego raka po RRP było oznaczenie stężenia PSA przed operacją oraz po operacji z powodu BPH i wynik w skali Gleasona po operacji z powodu BPH
- jedynym niezależnym predyktorem wznowy biochemicznej po RRP było stężenie PSA po operacji z powodu BPH i zróżnicowanie w Gl.s. po operacji z powodu BPH;
- stopień zaawansowania miejscowego (cT1a lub cT1b) stracił znaczenie rokownicze.

Zaproponowano model predykcyjny, który zawiera stężenie PSA przed operacją i po operacji oraz zróżnicowanie raka w skali Gleasona po operacji z powodu BPH. Model ten miał dokładność predykcyjną 83,2% w ocenie obecności nowotworu rezydualnego i 87,5% dla oceny progresji biochemicznej; wymaga jednak zewnętrznej walidacji, zanim będzie mógł być stosowany w codziennej praktyce [26].

Systemowe biopsje stercza pozostającej po operacjach tkanki stercza mogą być przydatne w wykrywaniu raka rezydualnego lub współistniejącego raka strefy przejściowej bądź w celu dokładniejszego ustalenia stopnia złośliwości nowotworu. Prostatektomia radykalna wykonywana po TURP może być trudna w sytuacji, gdy prawie nie pozostawiono tkanki stercza [27].

9.2.2. Stopień zaawansowania T1c i T2a RGK

Klinicznie niejawny nowotwór wykryty w biopsji igłowej z powodu podwyższonego PSA (cT1c) stał się najczęściej rozpoznawanym typem RGK. U poszczególnych chorych trudno jest dokonać rozróżnienia między klinicznie nieistotnym a zagrażającym w przyszłości życiu rakiem stercza. Większość autorów podkreśla, że guzy cT1c, które są w większości przypadków klinicznie istotne, nie powinny być pozostawiane bez leczenia, ponieważ do 30% spośród nich w badaniu histopatologicznym pooperacyjnych preparatów okazuje być się miejscowo zaawansowanymi [28]. Częstość nowotworów bez znaczenia klinicznego waha się od 11% do 16% [29, 30]. Wzrastająca liczba biopsji może nieść ze sobą ryzyko wykrycia większej liczby nowotworów bez znaczenia klinicznego. Jednakże ostatnie badania wskazują, że rosnąca liczba – do 12 pobieranych wycinków, nie zwiększyła liczby raków bez znaczenia klinicznego [31]. Głównym problemem pozostaje, w jaki sposób rozpoznać te nowotwory, które nie wymagają wykonywania RP. Wyniki biopsji i stosunek wolnego/całkowitego PSA są pomocne w przewidywaniu choroby niemającej znaczenia klinicznego [32]. Tabele Partina mogą być bardzo pomocne w wyborze pacjentów wymagających leczenia chirurgicznego, dzięki możliwości oceny ostatecznego stopnia zaawansowania histopatologicznego [33]. Inni autorzy sugerowali włączenie informacji uzyskanych z biopsji, takich jak liczba wycinków lub ich procent zajętych przez nowotwór [34].

W przypadkach, gdy najwyżej kilka rdzeni jest zajętych nowotworem i procent zajęcia jednego wycinka jest ograniczony, znalezienie nieistotnego klinicznie RGK jest bardziej prawdopodobne, zwłaszcza jeśli zmiana jest niskiej złośliwości w skali Gleasona [35]. Może być więc uzasadnione obserwowanie tych chorych, u których nowotwory najpewniej są nieistotne klinicznie.

Jednak zasadniczo powinno się wykonywać RP u chorych z nowotworami w stopniu T1c, pamiętając, że u większości tych chorych będą to nowotwory o znaczeniu klinicznym. Pacjentom z rakiem w stopniu T2a, z 10-letnią przewidywaną długością życia powinno się proponować wykonanie RP, ponieważ u 35–55% z nich, jeśli nie będą leczeni, dojdzie po 5 latach do progresji. Jeśli proponuje się aktywny nadzór u chorych z nowotworami o niskim stopniu złośliwości w stadium T2, powinno się pamiętać, że przedoperacyjna ocena stopnia złośliwości guza w biopsji igłowej jest często niewiarygodna [36].

Rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych miednicznych (*extended pelvic lymph node dissection* – eLND) nie jest konieczne w rakach stercza ograniczonych do narządu, niskiego ryzyka, ponieważ ryzyko dodatknych węzłów chłonnych nie przekracza 7% [37].

9.3. Rak stercza średniego ryzyka, ograniczony do narządu: cT2b–T2c, Gl.s. 7 lub PSA 10–20 ng/ml

Pacjenci z rakiem stercza średniego ryzyka, ograniczonym do narządu, powinni być poinformowani o wynikach randomizowanych badań porównujących RRP z WW w raku stercza ograniczonym do narządu. W badaniu tym

wykonanie RP zmniejszało ryzyko śmiertelności z powodu raka stercza i ryzyko przerzutów u mężczyzn poniżej 65. roku życia, z niewielkim lub bez dalszego wyrostu w ciągu 10-letniego lub dłuższego przeżycia od czasu operacji [8].

Prostatektomia radykalna jest jednym z zalecanych standardów leczenia u chorych z rakiem stercza średniego ryzyka i przewidywaną długością życia powyżej 10 lat [38]. Rokowanie jest bardzo dobre, jeśli nowotwór w badaniu histopatologicznym jest ograniczony do stercza [39, 40]. Opcja WW proponowana jest niektórym chorym z RGK o średnim ryzyku, ograniczonym do narządu [41]. Jednakże, jeżeli guz jest wyczuwalny badaniem DRE lub widoczny w badaniach obrazowych i klinicznie nadal ograniczony do stercza, progresja choroby może wystąpić u chorych o najdłuższym przeżyciu. Mediana czasu do progresji nieleczzonego nowotworu w stopniu zaawansowania T2 wynosi 6–10 lat. Stopień T2b raka ciągle ograniczonego do stercza, ale zajmującego więcej niż połowę płata lub oba płaty, ulegnie progresji w ciągu 5 lat w ponad 70% przypadków [42]. Dane te zostały potwierdzone wynikami dużych randomizowanych badań klinicznych, porównujących RP i WW, które objęły w większości pacjentów z rakiem stercza T2, wykazując istotne zmniejszenie śmiertelności swoistej dla raka na korzyść RP [8].

eLND powinno się wykonywać u chorych z rakiem stercza średniego ryzyka, ograniczonym do narządu, jeżeli szacuje się, że ryzyko dodatknych węzłów chłonnych przekracza 7% [37]. We wszystkich pozostałych przypadkach wykonywanie eLND można pominąć, co oznacza zaakceptowanie niewielkiego ryzyka przeoczenia dodatknych węzłów chłonnych. Ograniczone wycięcie węzłów chłonnych nie powinno być wykonywane, ponieważ pomija się przynajmniej połowę zajętych węzłów chłonnych.

9.3.1. Wyniki onkologiczne RP w rakach niskiego i średniego ryzyka

Wyniki uzyskane w badaniach dotyczących RP zostały zaprezentowane w tabeli 14.

Tab. 14. Wyniki onkologiczne RP w raku ograniczonym do narządu

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów	Lata wykonania RP	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Przeżycie 10-letnie wolne od wznowy biochemicznej	Przeżycie 10-letnie swoiste dla nowotworu
Isbarn i wsp. (2009) [43]	436	1992–1997	122	60	94
Roehl i wsp. (2004) [44]	3478	1983–2003	65	68	97
Han i wsp. (2001) [45]	2404	1982–1999	75	74	96
Hull i wsp. (2002) [46]	1000	1983–1998	53	75	98
Porter i wsp. (2006) [47]	752	1954–1994	137	71	96

Ostatnio opublikowano pierwszy, zewnętrznie walidowany nomogram określający śmiertelność swoistą dla raka stercza po RP dla pacjentów leczonych w okresie stosowania PSA. Nomogram przewidywał, że niewielu pacjentów umrze z powodu raka stercza w ciągu 15 lat, mimo wystąpienia niepożądanych objawów klinicznych. Nomogram ten może być stosowany podczas poradnictwa chorych i przy projektowaniu badań klinicznych [48].

9.4. Rak stercza wysokiego ryzyka, zlokalizowany: cT3a bądź Gl.s. 8–10 lub PSA >20 ng/ml

Szeroko stosowane oznaczanie PSA doprowadziło do istotnej poprawy w rozpoznawaniu raka stercza w zakresie stopnia zaawansowania i złośliwości, prowadząc do ponad 90% rozpoznawalności nowotworów klinicznie zlokalizowanych [49]. Mimo tendencji rozpoznawania raka niskiego ryzyka, 20–35% chorych z nowo diagnozowanym rakiem stercza nadal jest klasyfikowanych jako chorzy wysokiego ryzyka, z powodu stężenia PSA >20 ng/ml, Gl.s. >8 lub zaawansowanego stadium klinicznego [50]. Pacjenci zakwalifikowani do grupy raka stercza wysokiego ryzyka mają wyższe ryzyko wznowy biochemicznej, konieczności terapii drugiego rzutu, progresji do choroby przerzutowej i zgonu z powodu raka stercza. Niemniej jednak nie wszystkie przypadki raka wysokiego ryzyka mają jednakowo złe rokowanie po RP [51].

Nie ma zgody odnośnie optymalnego leczenia mężczyzn z rakiem stercza wysokiego ryzyka. Decyzje odnośnie wyboru leczenia operacyjnego jako terapii miejscowej powinny być oparte na najlepszych dostępnych dowodach klinicznych.

9.4.1. Miejscowo zaawansowany rak stercza: cT3a

Stopień zaawansowania miejscowego T3a określa raka, który przekroczył torebkę stercza. W przeszłości miejscowo zaawansowany rak stercza stanowił 40% rozpoznawanych nowotworów. Obecnie odsetek ten

jest niższy, jednak postępowanie z tymi chorymi nadal pozostaje dyskusyjne. Tradycyjnie leczenie operacyjne raka o zaawansowaniu miejscowym T3 nie było zalecane [52] z powodu podwyższonego ryzyka dodatknych marginesów chirurgicznych i przerzutów do węzłów chłonnych i/lub odległej wznovy [53, 54]. Kilka badań randomizowanych porównujących wartość radioterapii połączonej z ablacją androgenową (ADT) z samą radioterapią wykazało istotną przewagę leczenia skojarzonego, jednak żadne badanie nie wykazało wyższości tej terapii nad RP [55]. Innym problemem jest „zaśmiecenie” wyników w większości badań oceniających leczenie cT3 RGK przez dodatkowe stosowanie adjuwantowej radioterapii, a także natychmiastowej lub odroczonej terapii hormonalnej (HT). W ostatnich latach ponownie wzrosło zainteresowanie leczeniem operacyjnym miejscowo zaawansowanego RGK oraz opublikowano kilka retrospektywnych badań. Niemniej jednak leczenie cT3 nadal pozostaje kwestią sporną, choć coraz bardziej staje się oczywiste, że leczenie chirurgiczne ma także swoje miejsce w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej [56–61].

Przeszacowanie stopnia zaawansowania cT3 RGK jest stosunkowo częste, występuje w 13–27% przypadków. Chorzy w stopniu pT2 i z pooperacyjnie ocenionym stopniem pT3 mają dobre biochemiczne i kliniczne PFS [60, 61]. U około 33,5–66% obecne będą dodatkowe marginesy chirurgiczne, a 7,9–49% będzie miało przerzuty do węzłów chłonnych [62]. Zatem 56–78% pacjentów leczonych operacyjnie wymagać będzie uzupełniającej (adjuwantowej) lub ratunkowej (*salvage*) radioterapii bądź HT [60, 61]. Niemniej jednak zostały opublikowane dobre wyniki 5-, 10- czy 15-letnich całkowitych przeżyć (OS) i przeżyć swoistych dla raka (CSS) (tab. 15). Wyniki te są lepsze niż wyniki uzyskiwane samą radioterapią i nie różnią się od terapii złożonej z radioterapii i adjuwantowej terapii hormonalnej [55]. Pozostaje problem doboru chorych do operacji. Nomogramy uwzględniające stężenie PSA, stopień zaawansowania i w skali Gleasona mogą być przydatne w przewidywaniu stopnia zaawansowania patologicznego [33, 62]. Dodatkowo, obrazowanie węzłów chłonnych metodą CT lub MRI, obrazowanie pęcherzyków nasiennych za pomocą MRI lub celowana biopsja igłowa węzłów bądź pęcherzyków nasiennych mogą pomóc w wyłonieniu tych pacjentów, którzy prawdopodobnie nie odniosą korzyści z leczenia chirurgicznego [63]. Aby utrzymać poziom powikłań na akceptowalnym poziomie, prostatektomia radykalna w RGK cT3 wymaga odpowiedniego doświadczenia chirurgicznego. Duże operacyjne doświadczenie wiąże się ze zmniejszeniem ilości powikłań i lepszymi wynikami funkcjonalnymi [60, 64]. Wykazano, że trzymanie moczu może zostać zachowane w większości przypadków, podczas gdy potencję udaje się zachować tylko u wybranych chorych [65].

Tab. 15. Przeżycie całkowite i swoiste dla raka

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów	Mediana i/lub średnie przeżycie	OS (%)			CSS (%)			BPFS (%)			CPFS (%)		
			5*	10*	15*	5*	10*	15*	5*	10*	15*	5*	10*	15*
Yamada i wsp. (1994) [56]	57	mediana 5,4 lata	91,2 (77,6)	---	---	---	---	---	45,5 (PSA >0,4)	---	---	81,4	---	---
Gerber i wsp. (1997) [57]	242	średnia 39 mc., mediana 26 mc.	---	---	---	85	57	---	---	---	---	72 (wolne od przerzutów)	32	---
Van den Ouden i wsp. (1998) [58]	83	mediana 52 mc.	75	60	---	85	72	---	29 (PSA >0,1)	---	---	59	31	---
Isorna Martinez de la Riva i wsp. (2004) [59]	83	średnia 68,7 mc. (tylko cT3a)	97,6	94,8	---	100	---	---	---	59,8 (PSA >0,3)	---	---	---	---
Ward i wsp. (2005) [60]	841	mediana 10,3 lat	90	76	53	95	90	79	58 (PSA >0,4)	43	38	85	73	67
Hsu i wsp. (2007) [61]	200	średnia 70,6 mc. (tylko cT3a)	95,9	77	---	98,7	91,6	---	59,5 (PSA >0,2)	51,1	---	95,9	85,4	---

BPFS = przeżycie wolne od wznovy biochemicznej, CSS = przeżycie swoiste dla raka, CPFS = przeżycie wolne od progresji klinicznej, OS = całkowite przeżycie, PSA = swoisty antygen sterczowy

* wielkości podane w latach

9.4.2. Rak stercza wysokiej złośliwości: Gl.s. 8–10

Chociaż większość źle zróżnicowanych raków szerzy się poza stercz, odsetek przypadków choroby ograniczonej do narządu zawiera się w przedziale 26–31%. Pacjenci z nowotworami o dużej złośliwości histopatologicznej, ograniczonymi do stercza nadal mają dobre rokowanie po RP. Co więcej, 1/3 chorych z rakiem w biopsji zróżnicowanym w skali Gleasona ≥ 8 ma w badaniu pooperacyjnego preparatu raka o zróżnicowaniu w skali Gleasona ≤ 7 , o lepszym rokowaniu. Wartość PSA i odsetek dodatnich biopsji stercza mogą pomóc w doborze mężczyzn z rakami o wysokiej złośliwości, którzy będą mieli największą szansę na odniesienie korzyści z RP [66].

9.4.3. Rak stercza z PSA >20 ng/ml

Yossepowitch i wsp. przedstawili wyniki RP jako monoterapii u mężczyzn ze stężeniem PSA >20 ng/ml, w grupie chorych z nowotworami w większości ograniczonymi do narządu, w której okazało się, że odsetek wznów biochemicznych wyniósł odpowiednio 44% i 53% po 5 i 10 latach [51]. D'Amico i wsp. wykazali, że mężczyźni ze stężeniem PSA >20 ng/ml mieli 50% ryzyko wznowy biochemicznej po 5 latach od RP [67]. Tiguert i wsp. zaprezentowali wyniki identycznej grupy chorych, którzy mieli przeżycie wolne od choroby wynoszące 65% po 5 latach od RP [68]. Inman i wsp. opisałi wieloletnie obserwacje po RP i multimodalnej terapii adjuwantowej, u mężczyzn z PSA ≥ 50 ng/ml. Przeżycie wolne od progresji po 10 latach wyniosło odpowiednio 83% i 74% dla PSA 50–99 ng/ml i ≥ 100 ng/ml, podczas gdy CSS dla całej grupy wyniosło 87%. Wyniki te wskazują na korzyści leczenia agresywnego, z RP jako pierwszym etapem [69].

eLND powinno być wykonywane we wszystkich przypadkach raka wysokiego ryzyka, ponieważ ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych będzie w przedziale 15–40% [37]. Ograniczone wycięcie węzłów chłonnych nie powinno być wykonywane, ponieważ wiąże się z pozostawieniem przynajmniej połowy zajętych węzłów chłonnych.

9.5. Rak stercza bardzo wysokiego ryzyka, zlokalizowany: cT3b–T4 N0 lub każde T, N1

9.5.1. cT3b–T4 N0

Jeśli mężczyźni z rakiem stercza bardzo wysokiego ryzyka nie będą leczeni, grozi im istotne ryzyko progresji choroby i zgonu z powodu nowotworu. Grupa ta stanowi wyzwanie medyczne z dwóch względów. Istnieje potrzeba miejscowej kontroli, jak również leczenia jakichkolwiek prawdopodobnych, niewykrywalnych, mikroskopowych przerzutów, nim dojdzie do progresji choroby. Optymalne postępowanie lecznicze będzie zatem wymagać leczenia wielośrodowego. Kombinacje terapeutyczne, czas i intensywność leczenia nadal są przedmiotami burzliwych debat. Jedno z ostatnich badań amerykańskich wykazało, że chorzy, którzy byli poddani RP (n=72) z powodu RGK cT4, mieli lepsze przeżycie niż ci, którzy otrzymywali tylko HT lub RT i podobne przeżycie do tych, którzy otrzymywali zarówno RT, jak i HT [70].

W innym badaniu porównano wyniki RP u chorych z rakami bardzo wysokiego ryzyka (T3–T4 N0–1, N1, M1a) z tymi, którzy mieli zlokalizowanego raka stercza. Porównywane grupy nie różniły się istotnie w aspekcie powikłań chirurgicznych, z wyjątkiem liczby przetoczeń krwi, czasu operacji i torbieli chłonnych, które częściej występowały u pacjentów z chorobą zaawansowaną. Całkowite przeżycie i CSS po 7 latach wyniosły odpowiednio 76,69% i 90,2% w grupie mężczyzn z zaawansowaną chorobą i 88,4% i 99,3% w grupie pacjentów z chorobą ograniczoną do narządu [71].

Jeśli guz nie jest związany ze ścianą miednicy lub nie ma nacieku zwieracza cewki, RP jest wartym rozważenia rozwiązaniem u wybranych chorych z nowotworami niewielkich rozmiarów. Decyzje co do postępowania powinny być podejmowane po dyskusji na temat wszystkich możliwych sposobów leczenia przeprowadzonych przez wielospecjalistyczne zespoły (w tym urologów, onkologów, radiologów, patologów) i po zbilansowaniu korzyści oraz powikłań każdej z terapii decyzja leży w gestii pacjenta.

9.5.2. Każde T, N1

Wskazania do RP we wszystkich opisywanych wcześniej stadiach choroby nowotworowej zakładały brak klinicznie wykrywalnych, zajętych przez nowotwór węzłów chłonnych. Rak z przerzutami do węzłów chłonnych (N+) ulegnie, w większości przypadków, progresji do choroby uogólnionej, a u wszystkich pacjentów z N+ leczenie zakończy się ostatecznie niepowodzeniem.

Niemniej jednak, połączenie RP i wczesnej adjuwantowej terapii hormonalnej w raku stercza N+ pozwala uzyskać 10-letnie CSS u 80% chorych [72, 73]. Większość urologów nie wykonuje RP w chorobie klinicznie N+ lub skłonna jest zaprzestać operacji, jeżeli śródoperacyjne badanie skrawków mrożonych wykaże zajęcie węzłów chłonnych. Jednakże ostatnie badanie wykazało znaczącą poprawę CSS i OS na korzyść wykonanej RP w stosunku do przerwanej RP u chorych, którzy mieli komórki nowotworowe w węzłach rozpoznane podczas operacji. Te wyniki sugerują, że RP może wydłużać przeżycie i rezygnacja z RP u chorych z dodatnimi węzłami nie znajduje uzasadnienia [74].

Powinno się też zauważyć, że ostateczne badanie histopatologiczne po RP może wykazać mikroskopowe zajęcie węzłów chłonnych. Częstość progresji nowotworu jest niższa u chorych z mniejszą liczbą dodatnich węzłów chłonnych i u tych jedynie z naciekiem mikroskopowym [75,76]. W randomizowanym prospektywnym badaniu wykazano, że u chorych z pN+ po RP wczesna adjuwantowa HT istotnie poprawia CSS i OS. Jednakże do badania tego włączono w większości chorych z dużymi węzłami i wieloma niekorzystnymi cechami nowotworu. Nie jest ustalone, czy wczesna adjuwantowa HT powinna być nadal stosowana w erze zwiększonego wykrywania mikroskopowego zajęcia węzłów, wynikającego z bardziej rozległego usuwania węzłów chłonnych. Korzyści te powinny być zbilansowane niepożądanymi działaniami długotrwałej HT. Kontrola stężenia PSA i HT w chwili wzrostu jego stężenia jest zatem, w wybranych przypadkach, akceptowalną opcją.

9.6. Podsumowanie wykonywania RP w zlokalizowanym raku stercza wysokiego ryzyka

- RP jest właściwą opcją leczenia w wybranych przypadkach cT3a RGK, Gl.s. 8–10 lub PSA >20 ng/ml.
- Decydując się na RP, powinno się wykonać rozszerzoną limfadenektomię miedniczną, ponieważ przerzuty do węzłów chłonnych są częste.
- Pacjent powinien być poinformowany o prawdopodobnej konieczności leczenia wielodyscyplinarnego. W przypadku niekorzystnych cech nowotworu (dodatnie marginesy chirurgiczne, inwazja poza torebkę, nacieki pęcherzyków nasiennych) może być uzasadnione zastosowanie adjuwantowej RT.
- Thompson i wsp. donosili o wynikach próby, która obejmowała 431 mężczyzn z RGK pT3 N0, M0 leczonych RP. Chorzy byli losowo przydzieleni do grupy, w której zastosowano adjuwantową RT w dawce 60–64 Gy; pozostali chorzy byli poddani tylko obserwacji. Przeżycie wolne od przerzutów i OS były znacząco lepsze w grupie RT [77]. W przypadkach zajęcia przez rak węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym, można rozważyć zastosowanie adjuwantowej ADT.
- Messing i wsp. badali rolę natychmiastowej ADT u chorych z dodatnimi węzłami chłonnymi po RP. Po obserwacji, której mediana wynosiła 11,9 lat, otrzymujący natychmiastową ADT mieli znacząco lepsze OS w porównaniu z tymi, którzy objęci byli jedynie obserwacją [73].

9.7. Wskazania i zakres rozszerzonego wycięcia węzłów chłonnych miednicznych (eLND)

Chociaż przyjmuje się, że eLND zapewnia istotne informacje prognostyczne (liczba zajętych węzłów, wielkość ogniska raka w obrębie węzła, przerwanie torebki węzła), które są nieosiągalne żadną inną metodą, nie został jednak wypracowany konsensus co do tego, kiedy istnieją wskazania do eLND i w jakim zakresie powinno się ją wykonać. Podejmując takie decyzje, wielu lekarzy korzysta z nomogramów opartych na przedoperacyjnych markerach biochemicznych i wynikach biopsji [33].

Według tych nomogramów pacjenci z wartościami PSA <10 ng/ml i utkaniem raka z biopsji o zróżnicowaniu w skali Gleasona <7 mają małe ryzyko przerzutów do węzłów, zatem eLND nie przyniesie im korzyści. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że większość nomogramów oparta jest na ograniczonej LND (dół zasłonowy i żyła biodrowa zewnętrzna), prawdopodobnie przyczynia się to do niedoszacowania odsetka pacjentów z dodatnimi węzłami [37]. Badania limfograficzne wykazały, że spływ chłonki ze stercza obejmuje nie tylko węzły zasłonowe i biodrowe zewnętrzne, ale także biodrowe wewnętrzne i przedkrzyżowe. Z tego powodu podczas wykonywania eLND usuwa się więcej węzłów chłonnych (średnio około 20) niż podczas ograniczonej LND (średnio 8–10 węzłów).

U chorych z PSA <10 ng/ml i Gl.s. ≥ 7 odnotowuje się zajęcie węzłów chłonnych w 25% przypadków [78]. Różne raporty donoszą o 19–35% występowaniu dodatnich węzłów chłonnych znajdowanych poza obszarem

zakresu tradycyjnej, ograniczonej LND [79, 80]. Oczywiście jest, że usunięcie większej liczby węzłów przyczynia się do poprawy dokładności oceny stopnia zaawansowania. W największym badaniu wartość odcięcia ≤ 2 względem > 2 zajętych węzłów okazała się niezależnym czynnikiem rokowniczym CSS [75].

9.7.1. Wnioski

Rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych (eLND) nie jest konieczne w raku stercza niskiego ryzyka, ograniczonym do narządu, ponieważ ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych nie przekracza 7% [37]. eLND powinna być wykonywana w raku stercza średniego ryzyka, zlokalizowanym, jeśli prognozowane ryzyko dodatnich węzłów chłonnych przekracza 7%, jak również w przypadkach raka wysokiego ryzyka. W tych okolicznościach prawdopodobne ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych będzie mieścić się w przedziale 15–40% [37]. Ograniczone wycięcie węzłów chłonnych nie powinno być już wykonywane, ponieważ w tej metodzie nie oceni się połowy zajętych rakiem węzłów chłonnych.

9.7.2. Zakres eLND

Rozszerzona limfadenektomia miedniczna (eLND) obejmuje wycięcie węzłów biodrowych zewnętrznych, węzłów z dołu zasłonowego doczaszkowo i doogonowo w stosunku do nerwu zasłonowego oraz węzłów położonych przyśrodkowo i bocznie od tętnicy biodrowej wewnętrznej. Według badań mappingowych węzłów chłonnych, niektórzy autorzy sugerują rozszerzenie schematu o węzły biodrowe wspólne, aż do skrzyżowania z moczowodem. W tym schemacie usuniętych zostaje 75% wszystkich miejsc spływu chłonki ze stercza [81]. eLND jest reprezentatywna wówczas, gdy zostanie usuniętych średnio 20 węzłów [82]. Zaleca się, żeby usunięte węzły były wysyłane w oddzielnych pojemnikach z każdego obszaru, ponieważ zwiększa to możliwości diagnostyczne uropatologa.

9.7.3. Lecznicza rola eLND

Poza rolę diagnostyczną (rozszerzone) wycięcie węzłów chłonnych może mieć znaczenie lecznicze lub przynajmniej korzystny wpływ w podgrupie chorych z ograniczonymi przerzutami do węzłów chłonnych [83–85]. W niektórych badaniach wykazano, że liczba węzłów usuwanych podczas limfadenektomii miała istotny związek z czasem do progresji [86]. W jednym badaniu populacyjnym, z 10-letnim czasem obserwacji, pacjenci poddani wycięciu co najmniej 4 węzłów chłonnych (dodatnich i ujemnych) lub ponad 10 węzłów (tylko chorzy z ujemnymi węzłami) mieli niższe ryzyko zgonu z powodu raka stercza po 10 latach niż ci, którzy nie byli poddani limfadenektomii [87]. Dalsze badania powinny potwierdzić te wyniki.

9.7.4. Chorobowość

Rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych pozostaje operacją, która dodatkowo zwiększa chorobowość związaną z leczeniem RGK. Porównując rozszerzoną i ograniczoną LND, niektórzy autorzy podają 3-krotnie częstsze występowanie powikłań [88]. Powikłania obejmują torbiele chłonne, obrzęki chłonne, zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. Inni autorzy natomiast donosili o mniejszej liczbie istotnych powikłań [89, 90].

9.7.5. Podsumowanie eLND

- eLND może odgrywać rolę w leczeniu chorych z rakiem średniego ryzyka, z $> 7\%$ ryzykiem zajęcia węzłów określanych na podstawie nomogramu i we wszystkich przypadkach wysokiego ryzyka.
- eLND może zwiększać dokładność oceny stopnia zaawansowania i wpływać na podejmowanie decyzji odnośnie terapii adjuwantowej.
- Liczba usuwanych węzłów chłonnych koreluje z czasem do progresji.
- Powikłania chirurgiczne muszą być zrównoważone korzyściami leczniczymi, a decyzja terapeutyczna musi być oparta na indywidualnych wskazaniach.

9.8. Neoadjuwantowa (indukcyjna) terapia hormonalna i RP

Neoadjuwantowa lub *up-front* (indukcyjna, początkowa) terapia hormonalna to terapia stosowana przed ostatecznym leczeniem miejscowym (np. operacyjnym lub radioterapią). Ponieważ RGK jest nowotworem androgenozależnym, neoadjuwantowa terapia hormonalna (NHT) wydaje się interesującą koncepcją. Próby zmniejszenia wielkości stercza przed RP były już opisywane przez Valletta w 1944 roku [91].

W jednej z ostatnich prac poglądowych i metaanalizie opisano rolę NHT oraz prostatektomii [92]. Neoadjuwantowa terapia hormonalna przed RP nie polepszała całkowitego i wolnego od choroby przeżycia, ale istotnie zmniejszała odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych (ryzyko względne [RR]: 0,49, 95% przedział ufności [CI]: 0,42–0,56, $p < 0,00001$), poprawiała odsetek raków ograniczonych do narządu (RR: 1,63; 95% CI: 1,37–1,95, $p < 0,0001$) i zmniejszała nacieki węzłów chłonnych (RR: 0,49; 95% CI: 0,42–0,56, $p < 0,02$). Wykazano zatem brak poprawy w zakresie istotnych, klinicznych parametrów (przeżycie całkowite, swoiste dla choroby czy przeżycie wolne od wznowy biochemicznej), mimo dodatniego wpływu na dodatkowe wskaźniki, takie jak stan marginesów chirurgicznych. Wątpliwe jest zatem stosowanie tych patologicznych wskaźników wyników leczenia jako wartościowych surogatów wyników klinicznych.

Dalsze badania są potrzebne dla oceny zastosowania HT, zarówno jako leczenia neoadjuwantowego, jak i połączenia z chemioterapią we wczesnym stadium choroby. Potrzebne są także dalsze informacje dla oceny HT w kategoriach działań niepożądanych i wpływu na jakość życia, których brakuje w większości badań prezentowanych w tym przeglądzie. Celem uaktualnienia danych powinna być również wykonana analiza kosztów. Ostatni przegląd bazy Cochrane i metaanaliza oceniły rolę adjuwantowej HT po RP: zbiorcze dane dla 5-letniego OS wyliczyły iloraz szans (OR) wynoszący 1,50 i 95% CI: 0,79–2,84. Wyniki te nie były istotne statystycznie, chociaż zaobserwowano tendencję na korzyść adjuwantowej HT. Podobnie nie zaobserwowano korzyści w przeżyciu po 10 latach. Zbiorcze dane dla przeżycia wolnego od choroby oszacowały OR wynoszące 3,73 i 95% CI: 2,3–6,03. Ocena łącznego efektu była wysoce istotna statystycznie ($p < 0,00001$) na korzyść grupy z HT.

Warto zauważyć, że w przeglądzie bazy Cochrane nie zostały uwzględnione wyniki badania Early Prostate Cancer (EPC). Trzecie uaktualnienie tego dużego randomizowanego badania z bicalutamidem w dawce 150 mg raz dziennie, w połączeniu ze standardowym leczeniem w ograniczonym do narządu i miejscowo zaawansowanym, nieprzerzutowym raku stercza, zostało opublikowane w listopadzie 2005 roku [93]. Mediana obserwacji wyniosła 7,2 lat. Stwierdzono istotną poprawę obiektywnego przeżycia wolnego od wznowy w grupie RP. Ta poprawa była istotna statystycznie tylko w grupie z rakiem miejscowo zaawansowanym (wskaźnik ryzyka [HR] 0,75; 95% CI: 0,61–0,91). Nie obserwowano istotnej poprawy OS w grupie RP (ograniczony do narządu i miejscowo zaawansowany rak stercza). W grupie WW obserwowano tendencję w zakresie OS na korzyść samego WW, w grupie choroby ograniczonej do stercza (HR 1,16, 95% CI: 0,99–1,37).

9.8.1. Podsumowanie neoadjuwantowej i adjuwantowej terapii hormonalnej oraz RP

- Neoadjuwantowa terapia hormonalna przed RP nie zapewnia istotnej korzyści OS w stosunku do samej prostatektomii.
- Neoadjuwantowa terapia hormonalna przed RP nie zapewnia istotnej korzyści w kategoriach przeżycia wolnego od choroby względem samej prostatektomii.
- Neoadjuwantowa terapia hormonalna przed RP istotnie poprawia miejscowe parametry patologiczne, takie jak odsetek raków ograniczonych do narządu, patologiczny *down-staging*, dodatnie marginesy chirurgiczne i stopień zajęcia węzłów chłonnych.
- Adjuwantowa terapia hormonalna po RP nie wykazuje korzyści w przeżyciach 10-letnich.
- Adjuwantowa terapia hormonalna po RP: szacowane całkowite przeżycie wolne od choroby było statystycznie istotnie wyższe ($p < 0,00001$) na korzyść grupy z HT.

9.9. Powikłania i wyniki czynnościowe

Powikłania pooperacyjne po RP zostały przedstawione w tabeli 16. Śmiertelność wynosi 0–1,5% [87]; przetoki moczowe obserwuje się u 1,2–4% pacjentów [94]; nietrzymanie moczu utrzymuje się po roku od operacji u 7,7% chorych [95]. U mężczyzn poddanych prostatektomii odsetek pooperacyjnych i późnych powikłań ze strony układu moczowego jest znacznie mniejszy, jeśli operacja jest wykonywana w ośrodku i przez chirurga o dużym doświadczeniu [96–98]. Zaburzenia wznodu dotyczą zwykle prawie wszystkich chorych, ale we wczesnym stadium zaawansowania można zastosować techniki pozwalające oszczędzić pęczki naczyniowo-nerwowe [99]. Pacjenci, którzy skorzystają z oszczędzającej unerwienia techniki RP mają większe ryzyko wznowy miejscowej, zatem kwalifikacja do tego typu operacji powinna być szczególnie dokładna.

Tab. 16. Powikłania po RP

Powikłanie	Częstość (%)
zgon okołoperacyjny	0,0–2,1
duże krwawienie	1,0–11,5
uszkodzenie odbytnicy	0,0–5,4
zakrzepica żył głębokich	0,0–8,3
zatorowość	0,8–7,7
torbiel chłonna	1,0–3,0
przeciek moczu, przetoka	0,3–15,4
niewielkiego stopnia wysiłkowe nietrzymanie moczu	4,0–50,0
znacznego stopnia wysiłkowe nietrzymanie moczu	0,0–15,4
impotencja	29,0–100,0
zwężenie szyi pęcherza	0,5–14,6
zwężenie moczowodu	0,0–0,7
zwężenie cewki	2,0–9,0

9.10. Podsumowanie wskazań do operacji oszczędzających unerwienie* [100–104]

Literatura – autor	Sofer [100]	Walsh [101]	Alsikafi [102]	Graefen [103]	Bianco [104]
Przedoperacyjne kryteria selekcji chorych					
stopień miejscowego zaawansowania >T2	+	+	+	+	+
PSA >10 ng/ml	+				
zróżnicowanie w biopsji Gl.s. 7			+		
zróżnicowanie w biopsji Gl.s. 8–10	+			+	
tabele Partina		+			+
strona z >50% raka w biopsji			+		
strona z naciekiem okołonerwowym		+/-	+		
Śródoperacyjne kryteria selekcji					
strona wyczuwalnego palpacyjnie guza			+		
strona dodatniej biopsji				+	
stwardnienie powięzi bocznej miednicy		+			+
przyleganie do pęczków naczyniowo-nerwowych		+			+
Dodatknie marginesy chirurgiczne	24%	5%	11%	15,9%	5%

* Kryteria kliniczne stosowane przez różnych autorów, kiedy NIE wykonywać RP oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe.

RP oszczędzająca unerwienie może być bezpiecznie wykonywana u większości mężczyzn poddawanych RP [104, 105]. W ostatniej dekadzie doszło do znacznego przesunięcia w kierunku wykrywania guzów w niższym stopniu zaawansowania. Co istotne, w chwili rozpoznania mężczyźni są coraz młodsi i bardziej zainteresowani zachowaniem funkcji seksualnych. Pomimo to oczywistym przeciwwskazaniem są przypadki, w których istnieje wysokie ryzyko pozatorebkowego nacieku, tj. każde cT3 RGK, cT2c, Gl.s. w biopsji ponad 7 lub więcej niż jedna biopsja z Gl.s. powyżej 6 po tej samej stronie. Tabele Partina pomagają w podejmowaniu decyzji [33].

Jeśli istnieje jakakolwiek wątpliwość co do pozostawienia guza, chirurg powinien usunąć pęczki naczyniowo-nerwowe (NVB). Alternatywnie, zastosowanie histopatologicznego badania śródoperacyjnego może mieć znaczenie podczas podejmowania tych decyzji. Jest to istotnie pomocne u chorych ze zmianą wyczuwalną palpacyjnie w pobliżu torebki podczas RP oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe. Może zostać wtedy usunięty fragment stercza i oznaczony atramentem w inny sposób. W przypadkach raka przylegającego do torebki w skrawkach mrożonych, NVB należy usunąć; w przeciwnym razie NVB pozostają *in situ*. U chorych ze zmianami nowotworowymi wykrytymi podczas planowej RP oszczędzającej unerwienie analiza skrawków mrożonych obiektywnie wzmacnia decyzję co do wtórnej resekcji NVB lub też do ich pozostawienia [106]. Pacjent musi zostać poinformowany przed operacją o ryzyku operacji oszczędzającej unerwienie, o odsetku zachowania potencji uzyskiwanym przez danego chirurga oraz o tym, że by zapewnić odpowiednią kontrolę onkologiczną, pęczki trzeba będzie być może usunąć, mimo przedoperacyjnych przesłanek co do ich pozostawienia.

Wczesne iniekcje do ciał jamistych mogą polepszyć ostateczne wyniki [107, 108], ale znaczenie przeszczepu nerwu łydkowego wymaga dalszych wieloośrodkowych badań [109]. Wczesne zastosowanie inhibitorów PDE-5 pozostaje kontrowersyjne. Ostatnie badanie prospektywne kontrolowane placebo wykazało brak korzyści codziennego stosowania wardenafilu względem przyjmowanego w okresie pooperacyjnym wardenafilu na żądanie [111], podczas gdy inne prospektywne kontrolowane placebo badanie wykazało, że sildenafil miał istotny wpływ na powrót prawidłowych spontanicznych wzwodów [111].

9.11. Zalecenia i rekomendacje dotyczące prostatektomii radykalnej

Wskazania	LE
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z rakiem stercza ograniczonym do narządu, niskiego i średniego ryzyka (cT1a–T2b, Gl.s. 2–7, PSA ≤20 ng/ml i szacunkową długością życia >10 lat) 	1b
Opcjonalnie	
<ul style="list-style-type: none"> • Wybrani chorzy z niewielkich rozmiarów zlokalizowanym rakiem stercza wysokiego ryzyka (cT3a lub Gl.s. 8–10 lub PSA >20 ng/ml) 	3
<ul style="list-style-type: none"> • Wyselekcjonowani pacjenci ze zlokalizowanym rakiem stercza wysokiego ryzyka (cT3b–T4 N0 lub każde T, N1) w kontekście terapii multimodalnej 	3
Zalecenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Krótkoterminowa (3-miesięczna) terapia neoadjuwantowa z zastosowaniem analogów LHRH nie jest zalecana w leczeniu choroby w stopniu T1–T2 	1a
<ul style="list-style-type: none"> • Operacja oszczędzająca unerwienie może być wykonywana u mężczyzn zdolnych do uzyskania wzwodu przedoperacyjnie, z niskim ryzykiem naciekania pozatorebkowego (T1c, Gl.s. <7 i PSA <10 ng/ml lub patrz tabele Partina / nomogramy) 	3
<ul style="list-style-type: none"> • Jednostronne operacje oszczędzające unerwienie są opcją w chorobie w stopniu T2a 	4

LE = poziom dowodu naukowego

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Romuald Zdrojowy**

9.12. Piśmiennictwo

1. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005 Nov; 66(5Suppl): 83–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
2. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994 May; 151(5): 1326–1329.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158780>
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep; 280(11): 975–980.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
4. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004 Apr; 171(4): 1513–1519.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017210>
5. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315–321.
6. Memmlaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949 Sep; 62(3): 340–348.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18148289>
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982 Sep; 128(3): 492–497.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7120554>
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug; 100(16): 1144–1154.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>

9. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999 Nov; 91(22): 1906–1907.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564667>
10. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001 Nov; 166(5): 1729–1733.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586211>
11. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003 Feb; 43(2): 113–118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>
12. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003 May; 61(5): 982–986.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020>
13. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003 Dec; 170(6 Pt 1): 2292–2295.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399>
14. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998 Oct; 160(4): 1383–1385.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751359>
15. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995 May; 153(5): 1565–1569.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536268>
16. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies—experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006 Dec; 50(6): 1278–1282; discussion 1283–1284.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846677>
17. Goeman L, Salomon L, De La Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Abbou CC. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to prospective evaluation of 550 patients. *World J Urol* 2006 Aug; 24(3): 281–188.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508788>
18. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy— the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006 Jan; 49(1): 113–119.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337330>
19. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005 Sep; 174(3): 908–911.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093985>
20. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009 May; 55(5): 1037–1063.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977>
21. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilisation and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008 May 10; 26(14): 2278–2284.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467718>
22. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009 Oct 14; 302(14): 1557–1564.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826025>

23. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul; 54(1): 118–125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
24. Andričn O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009 Jan; 100(1): 170–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088721>
25. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988 Dec; 140(6): 1340–1244.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193495>
26. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul; 54(1): 118–125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
27. Van Poppel H, Amey F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992 Oct; 18(5): 456–462.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426296>
28. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens—a different view. *J Urol* 1997 Jan; 157(1): 244–250.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>
29. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Nov; 20(4): 687–693.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505977>
30. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994 Nov; 152(5 Pt 2): 1721–1729.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523719>
31. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004 Mar; 171(3): 1089–1092.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767277>
32. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998 Dec; 160(6 Pt 2): 2407–2411.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817393>
33. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec; 58(6): 843–848.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
34. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000 Apr; 55(4): 572–577.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736506>
35. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000 Apr; 24(4): 477–478.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757394>
36. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990 Nov; 66(9): 1927–1932.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699655>
37. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 Oct; 98(4): 788–793.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>

38. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992; 1: 18–23.
39. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988; (7): 123–126.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173498>
40. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997 May; 24(2): 395–406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126237>
41. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991; 30(2): 221–223.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2029410>
42. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990 Dec; 36(6): 493–498.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247914>
43. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002667>
44. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004 Sep; 172(3): 910–914.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>
45. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug; 28(3): 555–565.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
46. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb; 167(2 Pt 1): 528–534.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
47. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PL. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug; 176: 569–574.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813891>
48. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep; 27(26): 4300–4305.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>
49. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun; 69(6): 1095–1101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>
50. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, Dipaola RS, Lu-Yao GL. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009 Sep 16; 101(18): 1280–1283.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713548>
51. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug; 178(2): 493–499; discussion 499.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152>
52. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998; 4: 3–12.

53. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990 Nov; 17(4): 853–866.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219582>
54. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Höltl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr; 57(3): 187–194.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>
55. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002 Jul; 360(9327): 103–106.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
56. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, Chen SC, Groshen S, Skinner DG. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994 Aug; 17(4): 277–285.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048388>
57. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32(4): 385–390.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
58. van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998 Oct; 160(4): 1392–1397.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751362>
59. Isorna Martinez de la Riva S, Belón López-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. [Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up]. *Arch Esp Urol* 2004 Sep; 57(7): 679–692. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>
60. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr; 95(6): 751–756.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>
61. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007 Jan; 51(1): 121–128; discussion 128–129.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
62. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Feb; 51(2): 388–396.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901622>
63. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994 May; 151(5): 1310–1314.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158777>
64. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006 May; 42(8): 1062–1067.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>
65. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007 Jun; 69(6): 1170–1175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>

66. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Feb; 53(2): 253–259.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949893>
67. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jan; 17(1): 168–172.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>
68. Tiguert LL, Harrel F, Fradet Y. Disease outcome of patients with a PSA >20 treated by radical prostatectomy: analysis of 177 patients. *J Urol* 2006; 175: 311A.
69. Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Kwon ED, Blute ML, Karnes RJ, Leibovich BC. Longterm outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level \geq 50 ng/ml. *Cancer* 2008 Oct; 113(7): 1544–1551.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680171>
70. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006 Jun; 106: 2603–2609.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
71. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A, Frea B. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007 Apr; 51(4): 922–929; discussion 929–930.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>
72. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999 Apr; 161(4): 1223–1227; discussion 1277–1278.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874>
73. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun; 7(6): 472–479.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
74. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Hölzel D. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106588>
75. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009 Feb; 55(2): 261–270.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>
76. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2): 344–352.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
77. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar; 181(3): 956–962
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
78. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006 Aug; 50(2): 272–279.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632187h>

79. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr; 167(4): 1681–1686.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
80. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003Mar; 169(3): 849–854.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>
81. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008 Jan; 53(1): 118–125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171>
82. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996 Dec; 156(6): 1969 –1971.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911367>
83. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May; 281(17): 1591–1597.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
84. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish populationbased cohort. *Eur Urol* 2003 Jun; 43(6): 627–631.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
85. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstrahl EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan; 91(1): 66–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
86. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug; 168(2): 514–518; discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
87. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul; 68(1): 121–125.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>
88. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Nov; 50(5): 1006–1013.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>
89. Heidenreich A, Von Knobloch R, Varga Z, et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP)—an update on >300 cases. *J Urol* 2004; 171: 312, abstract #1183.
90. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 Jul; 2(7): 336–342.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>
91. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944; 16: 19–20.
92. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb; 35(1): 9–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
93. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb; 97(2): 247–254.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>

94. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994 Feb; 43(2 Suppl): 47–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116133>
95. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994 Nov; 152(5 Pt 2): 1817–1819.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523727>
96. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002 Apr; 346(15): 1138–1144.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1194827>
97. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000 Oct; 92(19): 1582–1592.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018094>
98. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M, EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001 May; 37(7): 884–891.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313177>
99. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994 Nov; 152(5Pt2): 1831–1836.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>
100. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 2003 Jan; 169(1): 153–156.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478125>
101. Walsh RM, Thompson IM. Prostate cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality-the camel's nose effect. *J Urol* 2007 Apr; 177(4): 1303–1306.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382719>
102. Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998 Apr; 159(4): 1281–1285.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507853>
103. Graefen M. Is the open retropubic radical prostatectomy dead? *Eur Urol* 2007 Nov; 52(5): 1281–1283.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764828>
104. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). *Urology* 2005 Nov; 66(5 Suppl): 83–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
104. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(2): 133–139.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711608>
105. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001 Aug; 28(3): 535–543.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590812>
106. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, Schlomm T, Chun FK, Currlin E, Walz J, Steuber T, Graefen M, Huland H. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Jun; 49(6): 1011–1016; discussion 1016–1018.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546316>
107. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct; 158(4): 1408–1410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>

108. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006 Sep–Oct; 18(5): 446–451.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482200>
109. Secin FP, Koppie TM, Scardino PT, Eastham JA, Patel M, Bianco FJ, Tal R, Mulhall J, Disa JJ, Cordeiro PG, Rabbani F. Bilateral cavernous nerve interposition grafting during radical retropubic prostatectomy: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 2007 Feb; 177(2): 664–668.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222654>
110. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct; 54(4): 924–931.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
111. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, Giuliano F, Brock G; Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep–Oct; 20(5): 479–486.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>

10. Leczenie: radioterapia radykalna

10.1. Wprowadzenie

Obecnie brak jest dostępnych randomizowanych badań porównujących leczenie za pomocą prostatektomii radykalnej (RP) z leczeniem radioterapią z pól zewnętrznych (*external beam radiation therapy* – EBRT) albo z brachyterapią raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu. Jednakże nadal pozostaje obowiązujący konsensus opracowany przez National Institutes of Health (NIH) w 1988 roku [1].

Napromienianie z pól zewnętrznych pozwala zapewnić podobne długoterminowe wyniki przeżycia jak operacja, co więcej, EBRT zapewnia podobną jakość życia jak po operacji chirurgicznej [2].

Trójwymiarowa konformalna radioterapia (3D-CRT) jest złotym standardem radioterapii obowiązującym na początku trzeciego tysiąclecia. Radioterapia wysokiej precyzji (*intensity modulated radiotherapy* – IMRT), jest zoptymalizowaną formą 3D-CRT wykorzystującą indywidualną modulację intensywności wiązki, która znajduje coraz szersze zastosowanie w kolejnych centrach onkologicznych. Ponadto coraz większym zainteresowaniem cieszy się przekroczeniowa brachyterapia niskiej lub wysokiej dawki.

Randomizowane badania III fazy, dotyczące zastosowania radioterapii w ograniczonym do narządu i miejscowo zaawansowanym raku stercza, przeprowadzone przez towarzystwa naukowe specjalistów radioterapii, takie jak Grupa Radioterapii Onkologicznej (RTOG) oraz Europejska Organizacja Badania i Leczenia Raka (EORTC), pozwoliły na opracowanie wskazań do łączonej terapii opartej o EBRT z blokadą androgenową (*androgen deprivation treatment* – ADT).

Niezależnie od użytej metody leczenia wybór leczenia – po odpowiedniej ocenie zaawansowania nowotworu – musi być oparty na ocenach wielospecjalistycznych i uwzględnić:

- klasyfikację TNM z 2002 i z 2009 roku;
- stopień złośliwości w Gł.s. określony na podstawie wystarczającej liczby wycinków rdzeniowych (co najmniej 12);
- wyjściowe stężenie PSA;
- wiek chorego;
- choroby współistniejące u pacjenta, przewidywana długość i jakość życia;
- klasyfikację czynników rokowniczych według d'Amico.

Uzyskanie zgody pacjenta jest niezbędne po udzieleniu mu pełnej informacji o rozpoznaniu, wszystkich możliwościach leczniczych i ich powikłaniach. Dodatkowe informacje na temat różnych aspektów radioterapii w leczeniu raka stercza są dostępne w nowo opublikowanej pracy poglądowej [3].

10.2. Aspekty techniczne: trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D-CRT) i radioterapia wykorzystująca modulację intensywności wiązki (IMRT)

Dane anatomiczne, uzyskane po skanowaniu chorego w pozycji leczniczej, przenoszone są do trójwymiarowego systemu planowania leczenia, który obrazuje kliniczne wielkości docelowe i uzupełnia je o (przyległy) margines bezpieczeństwa. W chwili napromieniania kolimator wielolistkowy automatycznie i, w przypadku IMRT, ciągle adaptuje się do obrysu wielkości docelowej narządu widzianej przez każdy promień. Weryfikacja w czasie rzeczywistym napromienianego obszaru poprzez obrazowanie portalowe pozwala na porównanie leczonego i symulowanych obszarów, i poprawkę odchylenia tam, gdzie przesunięcie jest większe niż 5 mm. Trójwymiarowa CRT polepsza miejscową kontrolę poprzez zwiększanie dawki bez zwiększania ryzyka powikłań.

Zastosowanie IMRT jest możliwe z akceleratorami liniowymi wyposażonymi w najnowsze wielolistkowe kolimatory i odpowiednie oprogramowanie. Ruch listków podczas napromieniania pozwala na bardziej złożoną dystrybucję dawki dostarczonej do leczonego obszaru i zapewnia wklęsłe izodozy, które są szczególnie przydatne do ochrony ściany odbytnicy przed napromienianiem. Bez względu na metodę i poziom jej skomplikowania zapewnienie jakości odgrywa główną rolę w prowadzeniu radioterapii wymagającym zaangażowania lekarzy, fizyków, specjalistów dozymetrii, radioterapeutów, radiologów i informatyków.

10.3. Ograniczony do narządu rak stercza T1–T2c, N0, M0

10.3.1. Rak stercza T1a–T2a, N0, M0 i Gl.s. ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml (grupa niskiego ryzyka)

Retrospektywne, nierandomizowane badania pokazały, że przeżycie wolne od wznowy biochemicznej (BDFS) jest istotnie dłuższe przy napromienieniu dawką ≥ 72 Gy w porównaniu z dawką < 72 Gy ($p = 0,04$) [4].

Dwa badania randomizowane, które objęły stadia kliniczne T1–T3, N0, M0 przetały ścieżkę dla zwiększenia dawki:

- Badanie w ośrodku MD Anderson porównało konwencjonalną radioterapię w dawce 78 Gy i 70 Gy: włączono do niego 305 chorych w stadium T1–T3 z przedoperacyjnym PSA powyżej 10 ng/ml, o medianie obserwacji 8,7 lat; wykazano istotne zwiększenie odsetka chorych bez wznowy biochemicznej i/lub wznowy klinicznej w grupie niskiego ryzyka ($p = 0,04$) [5].
- Badanie PROG 95-09 objęło 393 chorych w stadium T1b–T2b, z których 75% miało Gl.s. ≤ 6 i PSA < 15 ng/ml. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wyjściowo dawki tylko na stercz z zastosowaniem konformalnych protonów w dawce albo 19,8 Gy, albo 28,8 Gy, a następnie 50,4 Gy dla gruczołów o większej objętości. Po medianie obserwacji 5,5 roku odnotowano istotny wzrost w 5-letnim okresie bez wznowy biochemicznej ($p < 0,001$) na korzyść chorych niskiego ryzyka otrzymujących wyższe dawki (79,2 Gy) w porównaniu z tymi otrzymującymi zwykłą dawkę (70,2 Gy) [6].

W codziennej praktyce klinicznej zalecana jest minimalna dawka ≥ 74 Gy [7].

10.3.2. Rak stercza T2b lub PSA 10–20 ng/ml lub Gl.s. 7 (grupa średniego ryzyka)

Wiele nierandomizowanych badań wykazało, że zwiększanie dawki (zakres 76–81 Gy) ma istotny wpływ na 5-letnie przeżycie bez wznowy biochemicznej u chorych z rakiem cT1c–T3 [4, 8, 9].

- Holenderskie randomizowane badanie III fazy porównujące dawki 68 Gy i 78 Gy wykazało istotny wzrost odsetka chorych w 5-letniej obserwacji bez wznowy klinicznej lub biochemicznej w grupie średniego ryzyka [10].
- Badanie III fazy przeprowadzone w ośrodkach French Federation of Cancer Centres porównywało zastosowanie dawek 70 Gy i 80 Gy u 306 chorych z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy $< 10\%$ (Partin) lub pN0 bez terapii hormonalnej wykonywanej uprzednio, podczas i po radioterapii. Podczas średniego czasu obserwacji 59 miesięcy wysokie dawki zapewniały lepsze 5-letnie wyniki biologiczne w grupie chorych średniego ryzyka, szczególnie przy wyjściowym PSA > 15 ng/ml [11].
- Pacjenci, którzy nie są w stanie zaakceptować krótkoterminowej terapii hormonalnej [12], mogą być leczeni radykalnie tylko radioterapią, pod warunkiem, że zaproponowana dawka wyniesie 78–80 Gy (76–80 Gy).

10.3.3. Rak stercza T2c lub Gl.s. > 7 lub PSA > 20 ng/ml (grupa wysokiego ryzyka)

Radioterapia z pól zewnętrznych ze zwiększaniem dawki jest konieczna, ponieważ – jak wykazano w licznych randomizowanych badaniach III fazy – poprawia 5-letnie BDFS.

- Holenderskie badanie porównujące dawki 68 Gy i 78 Gy wykazało 10% wzrost liczby chorych bez wznowy biochemicznej lub klinicznej po 5 latach ($p = 0,02$) [10].
- Badanie MRC RT01, porównujące dawkę 64 Gy z 74 Gy, obie w połączeniu z neoadjuwantową terapią hormonalną, wykazało 11% różnicę w 5-letnim BDFS [13].

- Badanie PROG 95-09 wykazało istotny wzrost odsetka chorych bez wznowy biochemicznej po 5 latach ($p < 0,02$) na korzyść pacjentów wysokiego ryzyka otrzymujących wyższą dawkę (79,2 Gy) w porównaniu z tymi otrzymującymi zwykłą dawkę (70,2 Gy) [10].
- Badanie MD Anderson wykazało istotny wzrost odsetka chorych bez wznowy biochemicznej i/lub klinicznej w grupie wysokiego ryzyka ($p = 0,004$) [5].
- Badanie EORTC 22991, porównujące 3D-CRT +/- IMRT z trzema możliwymi poziomami dawek (70 Gy, 74 Gy i 78 Gy) z lub bez 6 miesięcy neoadjuwantowej i towarzyszącej terapii hormonalnej (ADT), zostało zamknięte w kwietniu 2008 po rekrutacji 800 chorych; jego wyniki są wkrótce spodziewane [14].

W codziennej praktyce, na podstawie wyników randomizowanego badania III fazy, zaleca się połączenie EBRT z krótkoterminową terapią hormonalną (ADT). W badaniu, do którego włączono 206 chorych z PSA co najmniej 10 ng/ml (maksymalnie 40 ng/ml), skala Gleasona co najmniej 7 (zakres 5–10) lub obrazem radiologicznym potwierdzającym chorobę wychodzącą poza stercz, porównano samą 3D-CRT z 3D-CRT w połączeniu z 6-miesięczną ADT. Po okresie obserwacji 7,6 lat pacjenci z grup średniego i wysokiego ryzyka bez umiarkowanych lub ciężkich chorób towarzyszących, którzy byli randomizowanie przypisani do grupy leczonej 3D-CRT + ADT, wykazywali się 13% poprawą całkowitego przeżycia – OS ($p < 0,001$) [12]. W odróżnieniu od tego istnieją dane z badania randomizowanego III fazy EORTC 22961, porównujące 36-miesięczne leczenie hormonalne + radioterapia z 6-miesięcznym leczeniem hormonalnym + radioterapia, które wskazują, że przedłużenie leczenia hormonalnego polepsza całkowite przeżycie w grupie chorych z wysokiego ryzyka rakiem stercza po 5 latach [13].

10.3.4. Profilaktyczne napromienianie węzłów chłonnych miednicy w rakach stercza wysokiego ryzyka

Zajęcie węzłów chłonnych miednicy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla chorego i wymaga leczenia systemowego, ponieważ sama radioterapia nie jest wystarczająca [14]. Profilaktyczne napromienianie całej miednicy zostało zarzucone, od kiedy randomizowane badania nie były w stanie wykazać korzyści dla pacjentów z grupy profilaktycznego napromieniania (46–50 Gy) węzłów chłonnych miednicy w rakach wysokiego ryzyka. Badania takie to m.in. badanie RTOG 77-06 z 484 przypadkami T1b–T2 [15], badanie Stanford z tylko 91 chorymi [16] i próba GETUG-01, która objęła 444 przypadki T1b–T3 N0 pNx M0 [17]. Limfadenektomia miedniczna może być niezbędna do optymalizowania wyboru chorych, którzy mogą odnieść korzyść z napromieniania węzłów chłonnych i być w ten sposób uzupełnieniem dla zastosowania tabel Partina [18] i/lub wzoru Roach [19]. Wyniki limfadenektomii miednicznej, szczególnie u młodszych chorych, umożliwiają radioterapeutom dostosowanie zarówno planowanej wielkości docelowej, jak i czasu blokady androgenowej: bez napromieniania chorych pN0, ale napromienianie przypadków pN1 w połączeniu z długoterminową ADT.

10.4. Techniki innowacyjne

10.4.1. Radioterapia wykorzystująca modulację intensywności wiązki (IMRT)

Radioterapia wykorzystująca modulację intensywności wiązki umożliwia radioterapeutom jednorodne zwiększenie dawki promieniowania do 86 Gy w obrębie wielkości docelowej, przy jednoczesnym utrzymaniu tolerancji dawki w okolicznych narządach. IMRT jest oczywiście jedyną bezpieczną metodą leczenia przy zwiększeniu dawki powyżej 80 Gy, stosując zwykłe frakcjonowanie 2 Gy, lub dla zwiększenia dawki w radioterapii hypofrakcjonowanej. Jednakże oba scenariusze leczenia powinny być realizowane tylko w obrębie odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego.

Największe doświadczenie w stosowaniu tej techniki ma Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, a wyniki pochodzące z tego ośrodka zostały uaktualnione odnośnie kontroli choroby i toksyczności w dwóch grupach chorych.

- W pierwszej grupie 561 chorych z chorobą ograniczoną do narządu leczonych było dawką 81 Gy. Ośmioletnie aktualne wyniki przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej u chorych z korzystnej, pośredniej i niekorzystnej grupy ryzyka wynosiły odpowiednio 85%, 76% i 72% według wtedy aktualnej definicji American Society for Radiation Oncology (ASTRO) [21].
- W drugiej grupie 478 chorych z chorobą ograniczoną do narządu leczonych było dawką 86,4 Gy. Aktualnie pięcioletnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej według definicji nadir plus 2 ng/ml wyniosło odpowiednio 98%, 85% i 70% dla grupy niskiego, średniego i wysokiego ryzyka [22].

Do dnia dzisiejszego nie opublikowano wyników randomizowanych badań klinicznych porównujących zwiększenie dawki stosując IMRT i 3D-CRT. Jednak kilka badań jest nadal prowadzonych (UK NCRI, MD Anderson, FOX Chase i Ottawa Health Research Institute), mimo że jedno z nich (Ottawa) dotyczy tomoterapii spiralnej

(patrz dalej), a dwa (NCRI i MD Anderson) radioterapii hiperfrakcjonowanej z zastosowaniem stopniowego zwiększania dawki.

Przy zwiększaniu dawki w IMRT ruch narządu staje się krytycznym zagadnieniem w kategoriach zarówno kontroli nowotworu, jak i toksyczności leczenia. Ewoluuące techniki połączą zatem IMRT z radioterapią pod kontrolą badań obrazowych (IGRT), w której ruch narządów może zostać uwidoczniiony i skorygowany w czasie rzeczywistym, chociaż optymalne środki do uzyskania tego celu nadal nie są znane [23].

Inną rozwijającą się techniką IMRT jest tomoterapia, stosująca liniowy akcelerator zamontowany na pierścieniu gantry, który obraca się, kiedy pacjent jest wprowadzany w środek pierścienia, analogicznie do spiralnej komputerowej tomografii. Wstępne dane wskazują, że technika ta jest możliwa do zastosowania w leczeniu raka stercza [24].

10.4.2. Radioterapia z zastosowaniem wiązki protonowej i jonów węgla

W teorii wiązka protonowa jest atrakcyjną alternatywą dla radioterapii raka stercza wiązką fotonową, ponieważ cechuje się prawie całkowitą absorpcją wiązki promieniowania przez docelową tkankę (*Bragg peak*), w odróżnieniu od fotonów, które odkładają promieniowanie wzdłuż szlaku swojej wędrówki. Co więcej, występuje bardzo ostry spadek energii wiązki protonów poza głębokością odkładania, co oznacza, że wrażliwa na promieniowanie prawidłowa tkanka poza tą głębokością może być skutecznie chroniona. W odróżnieniu od tego, wiązka fotonów nadal odkłada energię aż do momentu, gdy opuści ciało człowieka, wliczając w to dawkę wyjścia.

W praktyce jednakże leczenie to jest niekorzystne, ponieważ rozkład dawki wiązki protonów jest bardzo wrażliwy na zmiany wewnątrz ciała, takie, jakie mogą powstać przy napełniającym się pęcherzu lub odbytnicy. W terapii protonowej stercza stosuje się promieniowanie boczne. Możliwe, że napromienienie wysokim liniowym transferem energii (LET) z zastosowaniem protonów lub jonów węgla ma przewagę nad napromienieniem z zastosowaniem fotonów, powodując więcej uszkodzeń DNA w przeliczeniu na dawkę.

Tylko jedno randomizowane badanie poświęcone było terapii protonowej stosowanej u jednej z badanych grup chorych. Badanie Loma Linda/Massachusetts General Hospital, wspomiane powyżej, porównało terapię konformalną w dawce standardowej z radioterapią w zwiększonej dawce z zastosowaniem protonów dla zwiększenia dawki [6]. Próba ta, jednakże, nie może być wykorzystana jako dowód na wyższość terapii protonowej *per se*, ponieważ jej użycie tutaj można rozpatrywać głównie jako skomplikowanej metody do zwiększania dawki. Dla porównania przewagi protonów nad fotonami konieczne byłoby badanie randomizowane stosujące ekwiwalentne dawki, porównujące terapię wiązki i IMRT; przeprowadzenie takiego badania jest rozważane przez RTOG.

Dwa ostatnie badania porównujące konformalną terapię protonową z IMRT przyniosły sprzeczne wyniki; jedno sugerowało, że obie terapie są równorzędne w kategoriach jeśli chodzi o ochronę odbytnicy, ale IMRT jest właściwie lepsze jeśli chodzi o ochronę pęcherza moczowego [25]; drugie badanie wykazało, że istnieje oczywista przewaga protonów [26]. Dalsze badania są zatem konieczne, tymczasem terapia protonowa powinna być uważana za obiecującą, ale nadal stanowi eksperymentalną alternatywę dla terapii wiązką fotonową. Teoretycznie terapia protonowa może być związana z niższym ryzykiem wtórnych nowotworów w porównaniu do IMRT, z powodu niższych całkowitych dawek promieniowania, ale brak jest danych od chorych leczonych z powodu RGK mogących to potwierdzić.

Jony węgla teoretycznie zapewniają podobne korzyści jak protony, będąc alternatywą dla terapii wiązką fotonową. W badaniu II fazy 175 chorych z rakiem stercza T1–T3, N0–N1, M0 było leczonych jonami węgla w dawce równorzędnej do 66 Gy w 20 frakcjach przez 5 tygodni [27]. Leczenie było dobrze tolerowane, bez wystąpienia skutków ubocznych, takich jak dolegliwości ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego, określane (RTOG jako stopień 3 lub 4), a całkowity 4-letni BDFR wyniósł 88% [26]. Podobnie jak w przypadku zastosowania wiązki protonów, badanie randomizowane porównujące jony węgla i IMRT stosujące ekwiwalentne dawki jest niezbędne.

10.5. Brachyterapia przekroczoza

Przekroczoza brachyterapia jest bezpieczną i skuteczną techniką, która wymaga mniej niż 2 dni hospitalizacji. Istnieje jednomyslność co do następujących kryteriów kwalifikacji:

- stadium cT1b–T2a, N0, M0;
- Gl.s. ≤ 6 na podstawie wystarczającej liczby losowych biopsji;
- wyjściowe PSA ≤ 10 ng/ml;

- ≤50% wycinków rdzeniowych zajętych nowotworowo;
- objętość stercza <50 cm³;
- ≤12 pkt. międzynarodowej skali punktowej objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego (IPSS) [28].

Pacjenci z rakiem stercza niskiego ryzyka są najbardziej odpowiednimi kandydatami do brachyterapii niskiej dawki (LDR). Opublikowane ostatnio dalsze wytyczne dotyczące technicznych aspektów brachyterapii są stanowczo zalecane [29].

W 1983 roku Holm i wsp. opisali przekroczeniową metodę z wewnątrzodbytniczą ultrasonografią, w której chory pozostaje w pozycji ginekologicznej [30]. Implantacja wykonywana jest w znieczuleniu ogólnym lub blokadzie rdzeniowej, związana jest z krzywą uczenia się dla całego zespołu: chirurga dla określenia stercza i umiejscowienia igły, fizyka do dozymetrii czasu rzeczywistego i radioterapeuty do podania dawki. Sonda ultrasonograficzna wprowadzona zostaje do odbytnicy i znajduje się w ustabilizowanej pozycji.

Nie są dostępne randomizowane badania kliniczne porównujące brachyterapię z innymi metodami leczenia, a wyniki oparte są na nierandomizowanych badaniach serii przypadków. Wyniki implantów zakładanych na stałe uzyskano z różnych instytucji, z medianą obserwacji od 36 do 120 miesięcy [31]. Przeżycie wolne od wznowy po 5 i 10 latach było odpowiednio w zakresie od 71% do 93% i od 65% do 85% [32–39].

Wykazano związek pomiędzy podawaną dawką a odsetkiem wznów [40]. Chorzy otrzymujący D90 >140 Gy wykazywali istotnie wyższy odsetek ujemnej kontroli biochemicznej (PSA <1,0 ng/ml) po 4 latach niż pacjenci otrzymujący mniej niż 140 Gy (92% vs 68%). Nie ma korzyści z dodania neoadjuwantowej lub adjuwantowej ADT do brachyterapii LDR [31].

Niektórzy chorzy po implantacji mieli wiele powikłań, takich jak: zatrzymanie moczu (1,5–22%), poimplantacyjna przezcewkowa elektroresekcja stercza (TURP) (do 8,7%), nietrzymanie moczu (0–19%). Nieduża randomizowana próba wykazała, że podawana profilaktycznie tamsulosyna nie zmniejsza odsetka ostrych zatrzymań moczu, ale może zmniejszać odsetek powikłań w układzie moczowym [41]. Obserwacja ta wymaga dalszych badań na większej liczbie pacjentów. Przewlekłe choroby układu moczowego mogą wystąpić u 20% chorych, w zależności od nasilenia objawów przed zastosowaniem brachyterapii. Uprzednio wykonane TURP z powodu BPH zwiększa ryzyko poimplantacyjnego nietrzymania moczu i powikłań ze strony układu moczowego.

Indukowane przez brachyterapię powikłania ze strony odbytnicy z II/III stopnia zapaleniem odbytnicy występują u 5–21% pacjentów. Po 3–5 latach zaburzenia wzwodu (ED) rozwijają się u około 40% chorych. W ostatniej retrospektywnej analizie grupy 5621 mężczyzn, którzy zostali poddani brachyterapii LDR [42] powikłania jelitowe, moczowe i zaburzenia wzwodu wystąpiły u odpowiednio 33,8%, 21% i 16,7% mężczyzn, z odsetkiem zabiegów inwazyjnych odpowiednio 10,3%, 0,8% i 4%.

W przypadkach implantów na stałe, granulowany jod¹²⁵ jest pierwiastkiem promieniotwórczym, podczas gdy pallad¹⁰³ może być stosowany w mniej zróżnicowanych nowotworach o wysokim czasie podwojenia PSA. Dostarczana dawka do planowanej objętości docelowej wynosi 160 Gy dla jodu¹²⁵ i 120 Gy dla palladu¹⁰³. Wynik w skali złośliwości według Gleasona równy 7 pozostaje „szarą strefą”, ale chorzy z Gł.s. 4+3 nie wykazują różnic w wynikach [43].

Niewielkie randomizowane badanie zasugerowało, że zastosowanie unieruchomionych, a nie luźnych implantów jest związane z lepszym ich odkładaniem i mniejszą migracją, w związku z tym powinno być standardowym wyborem [44].

W przypadku raka stercza średniego lub wysokiego ryzyka brachyterapia w połączeniu z uzupełniającym zewnętrznym napromienianiem [45] lub neoadjuwantową terapią hormonalną [46] może być stosowana. Optymalna dawka uzupełniającej EBRT nie jest znana. Badanie randomizowane porównujące 44 Gy z 20 Gy EBRT + brachyterapia z palladem¹⁰³ zostało niedawno ukończonych, wykazując brak różnic w wynikach biochemicznych [47]. Przekroczeniowa śródmiąższowa sterczowa brachyterapia „nie na stałe” z zastosowaniem wysokich dawek irydu¹⁹² i tzw. techniki *remote afterloading* powinna być zastosowana w całkowitej dawce 12–20 Gy w 2 do 4 frakcjach w połączeniu z frakcjonowaną radioterapią z pól zewnętrznymi w dawce 45 Gy [48]. Wyższe niż te dawki uzupełniającej EBRT mogą być najlepiej dostarczone w IMRT; raport z Memorial Sloan-Kettering wskazuje, że to postępowanie jest bezpieczne i możliwe do zastosowania [49].

Niedawne dane sugerują równorzędne wyniki z kategoriach BDFS w porównaniu z EBRT wysokiej dawki (HD EBRT) [50]. W retrospektywnej analizie chorych [51, 52] odsetek BDFS wyniósł 85,8%, 80,3% i 67,8% u mężczyzn z grup odpowiednio niskiego, średniego i wysokiego ryzyka po średnim okresie obserwacji 9,43 lat.

Zmiany jakości życia są podobne dla EBRT wysokiej dawki i wysokiej dawki brachyterapii (HDR) (biegunki i bezsenność) [53]. Jednakże częstość zaburzeń wzrodu była istotnie wyższa w HDR brachyterapii (86% vs 34% w EBRT). Opublikowano wyniki jednego badania randomizowanego porównującego EBRT z EBRT połączonym z brachyterapią HDR [54]. Grupa 220 chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu była randomizowanie przypisana do grupy EBRT w dawce 55 Gy w 20 frakcjach lub do grupy EBRT w dawce 35,75 Gy podzielonej na 13 frakcji z następczą brachyterapią HDR w dawce 17 Gy w dwóch frakcjach w ciągu 24 godzin. W porównaniu do EBRT, EBRT + brachyterapia wykazały, że EBRT połączona z brachyterapią wykazywała istotną poprawę w przeżyciu wolnym od wznowy biochemicznej ($p = 0,03$). Nie odnotowano różnic w częstości późnej toksyczności. Pacjenci przypisani do grupy EBRT+ brachyterapia wykazywali znacząco lepsze wyniki jakości życia mierzone w skali Czynnościowej Oceny Terapii Raka Stercza (FACT-P) po 12 tygodniach. Zaobserwowano jednak bardzo wysoki, niewystępujący zwykle odsetek wczesnych wznów w grupie leczonej tylko EBRT, nawet po 2 latach, prawdopodobnie z powodu niestosowanego zwykle frakcjonowania [54]. Istnieje konieczność porównania EBRT zwiększonej dawki połączonej z takim sposobem leczenia uzupełnionym następczą brachyterapią, w grupie chorych średniego i wysokiego ryzyka.

Jeżeli chodzi o stadium T1–T2, N0, M0, w badaniu 2991 chorych z rozpoznaniem ograniczonym do narządu RGK T1–T2 leczonych w latach 1990–1998 w Cleveland Clinic Foundation i Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, pięcioletni odsetek wznów biochemicznych był podobny dla implantacji na stałe niewielkich izotopów promieniotwórczych (seeds), wysokiej dawki napromieniania z pól zewnętrznych (>72 Gy), połączenia implantacji izotopów/napromieniania zewnętrznego i RP po minimum rocznej obserwacji [50].

10.6. Późna toksyczność radioterapii

Pacjenci powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku późnych powikłań, które mogą wystąpić: moczowo-płciowych lub żołądkowo-jelitowych, jak również o ujemnym wpływie napromieniania na zdolność do wzrodu pręcia. Późne powikłania (toksyczność) były analizowane przy zastosowaniu dawki 70 Gy w prospektywnym badaniu randomizowanym EORTC 22863 (1987–1995) [55], ale 90% chorych w tym badaniu miało rozpoznanego raka w stadium T3–T4. W sumie 377 chorych (91%) z 415 włączonych do badania było ocenianych pod kątem późnej toksyczności, dla różnych stopni zmodyfikowanej skali RTOG. 86 chorych (22, 8%) miało powikłania ≤ 2 stopnia, moczowe lub jelitowe bądź obrzęk kończyny dolnej, z których 72 miało toksyczność 2 stopnia (średnią), 10 miało toksyczność 3 stopnia (ciężką), a 4 zmarło z powodu toksyczności 4 stopnia (ciężkiej). Mimo że odnotowano 4 (1%) późne, związane z leczeniem, zgony, długoterminowa toksyczność była ograniczona, z mniej niż 5% odsetkiem powikłań stopnia 3 i 4 (tab. 17). Dane te mogą zostać użyte jako wyjściowe dla porównania z technikami napromieniania stosowanymi obecnie, takimi jak 3D-CRT czy IMRT.

Tab. 17. Częstość późnej toksyczności według skali RTOG (z badania EORTC 22863)

Powikłania	Stopień 2		Stopień 3		Stopień 4		Jakokolwiek istotna toksyczność (>2 stopnia)	
	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%
Zapalenie pęcherza moczowego	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Krwiomocz	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Zwężenia moczowe	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Nietrzymanie moczu	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Całkowita toksyczność GU	47	12,4	9	2,3	4**	1**	60	15,9
Zapalenie odbytnicy	31	8,2	0	0	0	0	31	8,2
Przewlekła biegunka	14	3,7	0	0	0	0	14	3,7
Niedrożność jelita cienkiego	1	0,2	1	0,2	0	0	2	0,5
Całkowita toksyczność GI	36	9,5	1	0,2	0	0	37	9,8
Obrzęk kończyny dolnej	6	1,5	0	0	0	0	6	1,5
Całkowita toksyczność*	72	19,0	10	2,7	4	1	86	22,8

GU = układ moczowo-płciowy GI = przewód pokarmowy (żołądkowo-jelitowy)

* Całkowita toksyczność obejmuje również moczowo-płciowe i żołądkowo-jelitowe powikłania i obrzęk kończyny dolnej. Ponieważ większość chorych miała więcej niż jednego rodzaju toksyczność, całkowita toksyczność nie wynika z prostego dodawania.

** Dwóch pacjentów z toksycznością 4 stopnia było napromienianych kobaltem-60. Nie odnotowano innych istotnych (≤ 2 stopnia) toksyczności wśród chorych napromienianych kobaltem-60 ($n = 15$), z wyjątkiem 2 chorych z moczowo-płciowymi powikłaniami 4 stopnia (wymienionych powyżej) i jednym chorym z żołądkowo-jelitową toksycznością 2 stopnia.

Według badań retrospektywnych, radioterapia wpływa negatywnie na zdolność utrzymania wzroku w mniejszym stopniu niż leczenie operacyjne [2]. Ostatnia metaanaliza wykazała, że po roku prawdopodobieństwo utrzymania wzroku wyniosło 0,76 po brachyterapii, 0,60 po brachyterapii połączonej z napromienianiem z pól zewnętrznych, 0,55 po napromienianiu z pól zewnętrznych, 0,34 po radykalnej prostatektomii oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe i 0,25 po standardowej radykalnej prostatektomii.

Kiedy wybrano badania o okresie obserwacji nieprzekraczającym 2 lat (tzn. wykluczając brachyterapię), wskaźniki wyniosły odpowiednio 0,60, 0,52, 0,25 i 0,25, z większym rozrzutem między technikami napromieniania a leczeniem operacyjnym [56].

Ostatnie badania wykazały istotny wzrost ryzyka rozwoju wtórnego nowotworu odbytnicy i pęcherza po EBRT [57, 58]. W retrospektywnej ocenie 30 552 i 55 263 mężczyzn, którzy zostali poddani albo EBRT, albo RP, ryzyko rozpoznania raka odbytnicy wzrosło 1,7 razy w porównaniu do grupy leczonej chirurgicznie [57]. Inna analiza [58] wykazała, że względne ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego wzrosło 2,34 razy w porównaniu z grupą kontrolną zdrowej populacji. Z drugiej strony, powtórna analiza danych SEER obejmujących ponad 100 000 chorych wykazała ryzyko wynoszące 0,16% (tzn. 160 przypadków na 100 000 chorych) dla nowotworów złośliwych indukowanych napromienianiem [59].

Porównawcze dane dotyczące późnych powikłań były także opisywane przez grupę z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center na podstawie ich doświadczenia na grupie 1571 chorych z rakiem w stadium T1–T3 leczonych albo 3D-CRT, albo IMRT w dawkach od 66 Gy do 81 Gy, o średniej obserwacji wynoszącej 10 lat [59]. Zarówno jelitowe, jak i moczowo-płciowe ostre powikłania wydawały się przepowiadać odpowiednie późne powikłania. Całkowity odsetek powikłań jelitowych NCIC-CTC stopnia 2 lub wyższego wyniósł 5% dla IMRT, w porównaniu z 13% dla 3D-CRT. Częstość późnych powikłań moczowo-płciowych 2 lub wyższego stopnia wyniosła 20% u chorych leczonych dawką 81 Gy, w porównaniu do 12% chorych leczonych niższymi dawkami. Całkowita częstość 3 stopnia powikłań jelitowych wyniosła tylko 1%, a częstość 3 stopnia powikłań moczowo-płciowych nieco więcej, bo 3%. Dane te sugerują, że zastosowanie IMRT może z powodzeniem uchronić przed późnymi powikłaniami ze strony jelit, ale – co interesujące – wraz ze zwiększaniem dawki toksyczność moczowo-płciowa może stać się dominującym powikłaniem [60].

10.7. Natychmiastowa pooperacyjna radioterapia z pól zewnętrznych nowotworu w patologicznym stadium T3, N0, M0

Naciekanie pozatorebkowe (pT3) związane jest z ryzykiem wznowy miejscowej, która może wynosić nawet 30% [61]. W wieloczynnikowej analizie czynnikami predykcijnymi wznowy biochemicznej były:

- poziom PSA ($p = 0,005$);
- Gl.s. preparatu pooperacyjnego ($p = 0,002$);
- dodatnie marginesy chirurgiczne R1 ($p < 0,001$) [62].

Trzy randomizowane badania prospektywne oceniły rolę natychmiastowej pooperacyjnej radioterapii. Badanie EORTC 22911, z docelową grupą badaną 1005 chorych, porównywało natychmiastową pooperacyjną radioterapię (60 Gy) z radioterapią odroczoną (70 Gy) do czasu wystąpienia wznowy miejscowej u chorych zakwalifikowanych jako pT3 pN0 z ryzykiem R1 i pT2R1 po załonowej RP. Natychmiastowa pooperacyjna radioterapia okazała się być dobrze tolerowana, z ryzykiem toksyczności moczowych 3–4 stopnia mniejszym niż 3,5% [63], bez istotnych różnic w odsetku przypadków nietrzymania moczu i/lub zwężenia połączenia cewkowo-pęcherzowego [64]. Autorzy sugerowali, że natychmiastowa pooperacyjna radioterapia po leczeniu chirurgicznym znacząco zwiększa 5-letnie kliniczne lub biologiczne przeżycie: 72,2% vs 51,8% ($p < 0,0001$) [65]. Po ponownej ocenie przez zespół patologów, najwyższy wpływ (30%) był obserwowany u chorych z dodatnimi marginesami (R1), ale także zaobserwowano 10% dodatni wpływ po 5 latach dla przypadków pT3 z ujemnymi marginesami i innymi czynnikami ryzyka [66, 67].

Jednakże badanie EORTC nie zademonstrowało dłuższego przeżycia wolnego od przerzutów i przeżycia swoistego dla nowotworu w tej grupie chorych. Wydaje się, że najbardziej odpowiednimi kandydatami do natychmiastowej radioterapii mogą być operowani, u których występują wieloogniskowe dodatnie marginesy chirurgiczne i Gl.s. > 7 . Wnioski z badania ARO 96-02 ($n=385$) wydają się również podtrzymywać te wyżej wymienione, pochodzące z badania EORTC. Po średnim czasie obserwacji 54 miesiące grupa po radioterapii wykazywała istotną poprawę w przeżyciu wolnym od wznowy biochemicznej w wysokości odpowiednio 72% względem 54% ($p = 0,0015$). Jednakże, w odróżnieniu od innych badań, chorzy byli losowo podzieleni po uzyskaniu

niewykrywalnego poziomu PSA po RP ($<0,1$ ng/ml) i włączeni zostali tylko pacjenci z guzami pT3. Ten wynik wskazuje na to, że adjuwantowa radioterapia jest skuteczna nawet w przypadkach niewykrywalnego PSA po RP i przy dodatkowych czynnikach ryzyka [67].

Badanie SWOG 8794 objęło podzielonych losowo 425 chorych z rakiem pT3 i uaktualniło wyniki ze średnią obserwacją ponad 12 lat. Wykazano, że adjuwantowa radioterapia istotnie poprawiała czas przeżycia wolnego od przerzutów, z 10-letnim przeżyciem wolnym od przerzutów wynoszącym 71% vs 61% (mediana 1,8 lat wydłużenia, $p = 0,016$) i 10-letnim całkowitym przeżyciem wynoszącym 74% vs 66% (mediana 1,9 lat wydłużenia, $p = 0,0023$) [67, 68].

Chorym zakwalifikowanym jako pT3pN0 z dużym ryzykiem wznowy miejscowej po RP z powodu dodatnich marginesów chirurgicznych (największy wpływ), przerwaniem torebki i/lub naciekaniem pęcherzyków nasiennych, którzy mieli poziom PSA $<0,1$ ng/ml, można przedstawić informacje potrzebne do uzyskania jego zgody na:

- natychmiastową radioterapię na łożę pooperacyjną po odzyskaniu funkcji dróg moczowych;
- lub kliniczne i biologiczne monitorowanie z następczą ratunkową radioterapią, gdy PSA przekroczy 0,5 ng/ml [70, 71].

Wczesna ratunkowa (*salvage*) radioterapia zapewnia prawdopodobieństwo wyleczenia chorych z rosnącymi wartościami PSA po RP. Ponad 60% chorych tak leczonych zanim poziom PSA przekroczy 0,5 ng/ml, uzyska ponownie niewykrywalny poziom PSA [70, 71], a zatem w ten sposób zapewnia się chorym 80% szansę stanu zdrowia bez progresji choroby po 5 latach [71]. Retrospektywną analizę oparto na grupie 635 chorych poddanych RP w latach 1982–2004, obserwowanych do grudnia 2007, u których wystąpiła wznowa biochemiczna i/lub miejscowa i nie byli poddani leczeniu ratunkowemu (397) lub byli poddani ratunkowej radioterapii (*salvage*) (160) w ciągu 2 lat od wznowy biochemicznej. Wykazano, że ratunkowa radioterapia (*salvage*) związana była z 3-krotnym wzrostem przeżycia swoistego dla raka stercza względem tych, którzy nie otrzymywali leczenia ratunkowego ($p < 0,001$). Ratunkowa (*salvage*) radioterapia była także skuteczna u chorych z szybkim czasem podwojenia PSA [72].

Te dwa sposoby postępowania, razem ze skutecznością neoadjuwantowej terapii hormonalnej, są obecnie porównywane w randomizowanym badaniu UK MRC RADICALS. Rola krótkoterminowej terapii hormonalnej w połączeniu z radioterapią jest badana w randomizowanym badaniu EORTC 22043.

10.8. Miejscowo zaawansowany rak stercza: T3–T4, N0, M0

Częstość wykrywania miejscowo zaawansowanego raka stercza zmniejszyła się wskutek indywidualnych czy masowych badań przesiewowych. Napromienianie węzłów chłonnych jest opcjonalne u chorych z N0, ale wyniki samej radioterapii są bardzo słabe [73, 74]. Z powodu zależności hormonalnej raka stercza [75] ADT była łączona z napromienianiem z pól zewnętrznych celem:

- zmniejszenia ryzyka przerzutów odległych przez potencjalne niszczenie mikroprzerzutów obecnych już w chwili rozpoznania;
- zmniejszenia ryzyka i/lub wznowy miejscowej jako źródła wtórnych przerzutów [74] poprzez wpływ indukowanej napromienianiem apoptozy [76, 77].

Liczne badania randomizowane potwierdziły wartość długoterminowego podawania blokady androgenowej.

10.8.1. Neoadjuwantowa i towarzysząca terapia hormonalna

Badanie RTOG 86-10 dotyczyło 471 chorych na RGK z guzami o dużych rozmiarach (5x5 cm) w stadium T2–T4, N0–X, M0. Całkowita blokada androgenowa (CAB) była prowadzona już 2 miesiące przed napromienianiem i podczas napromieniania lub w przypadkach wznowy w grupie kontrolnej. U 32% chorych rozpoznano RGK w stadium T2, u 70% T3–T4, 91% było bez przerzutów w węzłach – N0. Na leczenie hormonalne składało się podawanie doustnie flutamidu w dawce 250 mg trzy razy dziennie i octanu gosereliny (Zoladex) w dawce 3,6 mg co 4 tygodnie s.c. Docelowe napromieniowanie miednicy – 45 Gy, a stercz napromieniowano dawką 20–25 Gy. Całkowite 10-letnie przeżycie wyniosło 43% dla CAB + napromienianie względem 34% dla leczenia hormonalnego, jednak różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,12$). Zaobserwowano znaczącą poprawę w 10-letniej śmiertelności swoistej dla nowotworu (23% vs 36%, $p = 0,01$), przeżyciu wolnym od choroby (11% vs 3%, $p < 0,0001$) i wznowy biochemicznej (65% vs 80%, $p < 0,0001$), przy dodatkowym stwierdzeniu, że CAB pozostała bez wpływu statystycznego na ryzyko śmiertelnych zdarzeń sercowych [78].

10.8.2. Towarzysząca i długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna

Badanie EORTC 22863, które objęło 415 chorych z rozpoznaniem T1–T2 G3 według WHO lub T3–T4 N0, M0, niezależnie od stopnia złośliwości histopatologicznej, porównywało radioterapię + adjuwantową ADT z samą radioterapią. Zastosowanie ADT w drugiej grupie miało miejsce w przypadkach wznowy. W sumie u 82% chorych rozpoznano cT3, u 10% T4 i u 89% jako N0.

Leczenie hormonalne obejmowało doustne podawanie octanu cyproteronu (CPA) w dawce 50 mg trzy razy dziennie przez miesiąc, rozpoczynając tydzień przed początkiem radioterapii, i octanu gosereliny (Zoladex) w dawce 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie przez 3 lata, rozpoczynając od pierwszego dnia radioterapii. Miedniczna docelowa dawka napromieniowania wynosiła 50 Gy, a sterczowa 20 Gy. Po średnim czasie obserwacji 66 miesięcy leczenie skojarzone w porównaniu z samą radioterapią skutkowało istotnie lepszym przeżyciem (78% vs 62%, $p = 0,001$) [79]. Po średnim czasie obserwacji 9,1 lat 10-letnie całkowite przeżycie pozostało istotnie wyższe – 58,1% vs 39,8% ($p < 0,0001$), podobnie jak przeżycie wolne od wznowy klinicznej – 47,7% vs 22,7% ($p < 0,0001$). Dziesięcioletnia łączna śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła 11,1% vs 8,2% ($p = 0,75$) [80].

10.8.3. Długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna

Badanie RTOG 85-31 objęło 977 chorych z rozpoznanymi rakami stercza w stadium T3–T4 N0-N1, M0 lub pT3 po RP. Blokadę androgenową rozpoczęto w ostatnim tygodniu po napromienianiu i kontynuowano do wznowy (grupa I) lub rozpoczynano w chwili wznowy (grupa II). W sumie 15% chorych w grupie I i 29% chorych z grupy II poddanych zostało RP, podczas gdy 14% chorych w grupie I i 26% w grupie II miało pN1.

Octan gosereliny w dawce 3,6 mg s.c. był podawany co 4 tygodnie. Docelowo napromieniano miednicę w dawce 45 Gy, a łożę pooperacyjną w dawce 20–25 Gy. Pacjenci z rozpoznaniem pT3 otrzymywali 60–65 Gy. Po średnim czasie obserwacji 7,6 lat wszystkich chorych, 10-letnie przeżycie było istotnie wyższe w ramieniu adjuwantowym i wynosiło 49% vs 39% ($p = 0,002$ bez hormonoterapii [81]).

Spodziewane są wyniki innego długoterminowego badania porównawczego – z The National Cancer Institute (NCI) i Canada/Medical Research Council Intergroup PR3/PRO7, w którym chorzy z rozpoznaniem cT3–T4 N0, M0 są leczeni tylko całkowitą blokadą androgenową (octan gosereliny 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie i flutamid 750 mg/dzień) vs CAB w połączeniu z napromienianiem 65–69 Gy [82, 83].

Badanie randomizowane SPCG-7/SFSUO-3 [84] porównało leczenie wyłącznie hormonalne (tzn. 3 miesiące CAB z następczym leczeniem flutamidem [$n=439$ chorych]) z takim samym leczeniem w połączeniu z radioterapią (436 chorych). Po średnim czasie obserwacji 7,6 lat 10-letnia łączna śmiertelność swoista dla raka stercza wyniosła odpowiednio 23,9% i 11,9% (95% CI: 4,9–19,1), a 10-letnia ogólna śmiertelność wyniosła 39,4% w grupie leczonej wyłącznie hormonalnie i 29,6% w grupie leczonej hormonalnie w połączeniu z radioterapią (95% CI: 0,8–18%).

10.8.4. Neoadjuwantowa, towarzysząca i długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna

W badaniu RTOG 92-02 ukończonym w 1995 roku, które objęło 1554 chorych, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę pod wieloma względami: odsetka chorych bez wznowy biochemicznej, odsetka przerzutów odległych, miejscowej kontroli choroby i przeżycia wolnego od choroby u chorych otrzymujących długoterminowe ADT (przed, podczas i po 2 latach od radioterapii), w porównaniu z krótkoterminową blokadą androgenową (2 miesiące przed radioterapią i podczas radioterapii). Po średnim czasie obserwacji 11,27 lat wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, długoterminowa ADT wykazała istotną poprawę w stosunku do krótkoterminowej ADT we wszystkich punktach końcowych określających skuteczność, z wyjątkiem 10-letniego całkowitego przeżycia, które wyniosło 51,6% vs 53,9% ($p = 0,36$). W podgrupie chorych, którzy nie byli częścią oryginalnie zaprojektowanego badania, z rakiem w skali Gleasona 8–10, długoterminowa ADT wykazała jednak większą poprawę całkowitego przeżycia po 10 latach niż krótkoterminowa ADT (45% vs 32%) ($p = 0,006$) [85].

10.8.5. Krótkoterminowa i długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna

Po badaniu EORTC 22863 badanie równoważności EORTC 22961 zorganizowane zostało celem przetestowania, czy podobne wyniki przeżycia można uzyskać u chorych, którzy zostali poddani napromienianiu (do 70 Gy) i 6-miesięcznej kombinowanej ADT bez dalszej ADT, tzn. krótkoterminowej ADT, w porównaniu z chorymi z 2,5-letnim dalszym leczeniem za pomocą agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LH-RH), tzn. długoterminowej ADT. Do tego badania zostali zakwalifikowani chorzy z RGK w stadium T1c–T2b N1–N2

lub pN1–2 albo T2c–T4 N0–2, M0 (UICC 1992) z PSA <150 g/ml. Nie mniejsze przeżycie zostało określone jako wskaźnik ryzyka śmiertelności (HR) = 1,35 dla krótkoterminowej ADT względem długoterminowej ADT. W sumie 970 chorych zostało zrandomizowanych. Po średnim czasie obserwacji wynoszącym 5,2 lat, 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło 85,3% w grupie chorych leczonych długoterminową ADT oraz 80,6% w grupie krótkoterminowej ADT (HR=1,43, 96,4% CI: 1,04–1,98) i nie wykazało równoważności [86].

10.8.6. Zwiększanie dawki napromieniania z terapią hormonalną

Dla znacznie miejscowo zaawansowanych RGK zwiększenie dawki napromieniania może odgrywać dużą rolę, jak sugerowano w oparciu o świetne wyniki retrospektywnych badań wykonanych w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Objęto nimi 296 chorych: 130 z cT3a N0–X, M0 oraz 166 z cT3b N0–X, M0. Przepisywane dawki wynosiły od 66 Gy do 86,4 Gy; 95 chorych otrzymało IMRT ze zwiększeniem dawki ponad 81 Gy. Blokada androgenowa była stosowana przez 3 miesiące przed radioterapią u 189 (64%) chorych i kontynuowana podczas kursu radioterapii u chorych z rakiem o wysokiej złośliwości. Po średnim czasie obserwacji 8 lat, 5- i 10-letnie ogólne przeżycie i przeżycie swoiste wyniosło odpowiednio 91% vs 65% oraz 95% vs 83% [87].

10.9. Rak stercza bardzo wysokiego ryzyka: cN1 lub pN1, M0

Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych miednicznych poniżej regionalnych węzłów chłonnych biodrowych <80 roku życia, ze stanem sprawności według WHO 0–1 i bez ciężkich chorób towarzyszących mogą być kandydatami do EBRT połączonej z natychmiastową długoterminową terapią hormonalną. Randomizowane badanie III fazy RTOG 85-31 wykazało po średnim czasie obserwacji 6,5 roku, że 95 chorych spośród 173 z pN1, którzy otrzymali radioterapię miedniczną i natychmiastową terapię hormonalną mieli lepsze 5- i 9-letnie przeżycie wolne od progresji (PSA <1,5 ng/ml) odpowiednio 54% i 10% względem 33% i 4% dla samego napromieniania i leczenia hormonalnego wdrażanego od momentu wznowy (p<0,0001). Wieloczynnikowa analiza ujawniła, że to połączenie ma istotny statystycznie wpływ na całkowite przeżycie, wznowę swoistą dla choroby, pojawienie się przerzutów odległych czy wznowę biochemiczną [88].

10.10. Podsumowanie zastosowania radioterapii radykalnej w leczeniu RGK

	LE
<ul style="list-style-type: none"> W ograniczonych do narządu rakach stercza T1c–T2c N0, M0 radioterapia 3D-CRT z lub bez IMRT jest zalecana nawet u młodych chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne. Istnieją silne dowody, że chorzy z grup niskiego, średniego i wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyść ze zwiększenia dawki. 	1a
Dla chorych z grup wysokiego ryzyka, krótkoterminowa ADT przed radioterapią i podczas radioterapii może skutkować zwiększeniem całkowitego przeżycia, a według badania EORTC 22961 trzy lata adjuwantowej ADT daje jeszcze lepsze wyniki.	2a
<ul style="list-style-type: none"> Przekroczeniowa śródmiąższowa brachyterapia z implantami zakładanymi na stałe jest opcją leczenia u chorych z cT1–T2a, Gl.s. <7 (3+4), PSA ≤10 ng/ml, objętością gruczołu ≤50 ml, bez uprzednio wykonywanych TURP i z dobrym wynikiem IPSS. 	2b
<ul style="list-style-type: none"> Natychmiastowa pooperacyjna radioterapia z pól zewnętrznych po RP u chorych z rozpoznaniem histopatologicznie nowotworem pT3 N0, M0 zwiększa całkowite przeżycie, biochemiczne i kliniczne przeżycie wolne od choroby, z największym wpływem na przypadki z dodatnimi marginesami chirurgicznymi (R1). 	1d
Alternatywną możliwością jest zastosowanie napromieniania w chwili wznowy biochemicznej, ale zanim PSA wzrośnie powyżej 0,5 ng/ml.	3
<ul style="list-style-type: none"> W miejscowo zaawansowanych RGK T3–T4 N0, M0 całkowite przeżycie poprawia się po towarzyszącej i adjuwantowej terapii hormonalnej do całkowitego okresu 3 lat, połączonej z napromienianiem z pól zewnętrznych u chorych ze stanem sprawności według WHO od 0 do 2. 	1a
W podgrupie chorych z T2c–T3 N0–NX, Gl.s. 2–6, krótkoterminowa ADT przed radioterapią i podczas radioterapii może mieć korzystny wpływ na całkowite przeżycie.	1b
<ul style="list-style-type: none"> U chorych z rakiem wysokiego ryzyka, c-pN1, M0 bez ciężkich chorób towarzyszących napromienianie miednicy z pól zewnętrznych i natychmiastowa długoterminowa adjuwantowa terapia hormonalna poprawiają całkowite przeżycie, zmniejszają odsetek wznów swoistych dla choroby, pojawienia się przerzutów i wznowę biochemicznej. 	2b

LE = poziom dowodu naukowego

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Marek Sosnowski**

10.11. Piśmiennictwo

1. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr 1988; (7): 3–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539>
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. J Clin Oncol 1996 Aug; 14(8): 2258–2265.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004; 43(4): 316–381.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>
4. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Feb; 61(2): 415–419.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667961>
5. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkshall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, and Pollack A. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jan; 70(1): 67–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
6. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. JAMA 2005 Sep; 294(10): 1233–1239.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
7. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Aug; 74(5): 1405–1418.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>
8. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. Semin Oncol 1994 Oct; 21(5): 580–597.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7939749>
9. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jun; 41(3): 491–500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635694>
10. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, Bonfrer JMG, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006 May; 24(13): 1990–1996.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>
11. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Nov; 60(4): 1056–1065.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>
12. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. JAMA 2008 Jan; 299(3): 289–295.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. Lancet Oncol 2007 Jun; 8(6): 475–487.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>

14. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11; 360(24): 2516–2527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
15. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan; 28(1): 7–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
16. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988 Dec; 15(6): 1307–1316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656>
17. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 133 (abstract 36).
18. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard JM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007 Dec; 25(34): 5366–5373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
19. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 May; 277(18): 1445–1451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>
20. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jan; 28(1): 33–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775>
21. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006 Oct; 176(4 PT 1): 1415–1419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>
22. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun; 71(2): 330–337. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164858>
23. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006 Feb; 78(2): 119–122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622>
24. Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007 Aug; 84(2): 171–176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692975>
25. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Oct; 69(2): 444–453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513063>
26. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar; 70(3): 744–751. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904306>
27. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006 Oct; 81(1): 57–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971008>

28. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec; 57(3): 315–321.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>
29. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P; GEC ESTRO PROBATE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007 Apr; 83(1): 3–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>
30. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983 Aug; 130(2): 283–286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876274>
31. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug; 24(3): 289–295.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877>
32. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostatespecific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001 Sep; 51(1): 31–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516848>
33. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71(1): 29–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293>
34. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, Meier R, Spiegel JF, Malmgren JA. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004 Apr; 22(14S): 4567.
http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4567
35. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn R, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005 May; 173(5): 1562–1566.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>
36. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005 Mar; 173(3): 803–807.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273>
37. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb; 67(2): 327–333.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>
38. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomelia L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan; 67(1): 39–47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551>
39. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008 May; 179(5Suppl.): S20–S24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>
40. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002 Apr; 41(4): 434–439.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816>

41. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 May; 62(1): 164–169.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850917>
42. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov; 24(33): 5298–5304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114664>
43. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Jul; 60(1): 98–103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100932>
44. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, Arthurs S, Mueller A, Cavanagh W, Butler WB, Ford E, Sutlief SG. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007 Apr; 6(2): 129–134.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434106>
45. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 300 (abstract 2146).
46. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate-to highrisk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb; 52(2): 444–452.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291>
47. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol* 2005 Jun; 75(3): 307–310.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086912>
48. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jan; 52(1): 81–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>
49. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, Yamada Y, Cohen GN, Shippy AM, Park JJ, Zaider M. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008 Jan-Mar; 7(1): 1–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299108>
50. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan; 58(1): 25–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
51. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan; 67(1): 57–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>
52. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007 Jan; 177(1): 123–127.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162020>
53. Vordermark D, Wulf J, Markert K, Baier K, Kolbi O, Bekcman G, Bratengeier K, Noe M, Schon G, Flentje M. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006; 45(6): 708–716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938814>

54. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007 Aug; 84(2): 114–120.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
55. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004 Jul; 40(11): 1674–1681.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251156>
56. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov; 54(4): 1063–1068.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
57. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005 Apr; 28(4): 819–824.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
58. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov; 66(3): 669–673.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>
59. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer—a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep; 71(1): 58–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>
60. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar; 70(4): 1124–1129.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
61. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988; (7): 75–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050542>
62. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar; 37(5): 1043–1052.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169811>
63. Bolla M, van Poppel H, Van Cangh PJ et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 54(Suppl.2): S62 (abstract 103).
64. van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998 Jan; 159(1): 164–166.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400462>
65. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scaillet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug; 366(9485): 572–578.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
66. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20; 25(27): 4178–4186.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>

67. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun 20; 27(18): 2924–2930.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
68. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Canby-Hagino E, Crawford ED, Miller G, Lucia MS, Forman J, Chin J. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 72: S31.
69. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar; 181(3): 956–962.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
70. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May; 25: 2035–2041.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
71. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Mar; 73(4): 1009–1016.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
72. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancerspecific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun; 299: 2760–2769.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
73. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988; (7): 47–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173503>
74. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan; 28(1): 7–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
75. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Jul; 168(1): 9–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050481>
76. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul; 38(5): 1067–1070.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276373>
77. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul; 38(5): 1071–1077.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276374>
78. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich A. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb; 26(4): 585–591.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
79. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul; 360(9327): 103–106.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>

80. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, Warde W, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Piérart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1 Suppl 1): S30–S31.
81. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, Krisch RE, Wolkov H, Movsas B, Hug E, Asbell S, Grignon D. Phase trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. *Proc Am Society Clin Oncol* 2003;22: abstract #1530.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed15817329>
82. Warde P, Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, NO, MO adenocarcinoma of the prostate. National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group, 1995.
<https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202002/Intergroup/NCIC/PR3-2001.pdf>
83. Mason M, Warde P, Sydes M, Cowan R, James N, Kirkbride P, Langley R, Latham J, Moynihan C, Anderson J, Millet J, Nutall J, Moffat L, Parulekar W, Parmar M; The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3/; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 Jun; 17(4): 217–218.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997913>
84. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund J, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossá SD for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study, the Swedish Association for Urological Oncology. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008 Jan; 373(9660): 301–308.
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61815-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61815-2/abstract)
85. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008 May 20; 26(15): 2497–2504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>
86. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun; 360(24): 2516–2527.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
87. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long term outcome following three-dimensional conformal/intensity modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jun; 53(6): 1172–1179.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222596>
88. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb; 23(4): 800–807.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>

11. Eksperymentalne miejscowe leczenie raka stercza

11.1. Wprowadzenie

Poza prostatektomią radykalną (RP), radioterapią z pól zewnętrznych i/lub brachyterapią, kriochirurgiczna ablacja stercza (CSAP) i zogniskowana wiązka fal ultradźwiękowych o dużej energii (HIFU) są alternatywnymi metodami leczenia chorych ze zlokalizowanym klinicznie rakiem stercza [1–4]. O ile HIFU nadal uważa się za leczenie eksperymentalne, o tyle CSAP jest zatwierdzoną metodą alternatywną leczenia RGK, wymienioną w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego. Zarówno HIFU, jak i CSAP rozwinęły się jako zabiegi minimalnie inwazyjne, które mają potencjalnie tę samą skuteczność leczniczą co już uznane chirurgiczne i nieoperacyjne metody postępowania, a przy tym cechują się mniejszą liczbą powikłań.

11.2. Kriochirurgia stercza (CSAP)

Kriochirurgia stosuje techniki zamrażania tkanek, indukując śmierć komórek poprzez:

- odwodnienie w związku z denaturacją białek;
- bezpośrednie przerwanie błony komórkowej przez kryształy lodu;
- zastój w naczyniach i mikrozakrzepy w związku ze spadkiem przepływu w mikrokrażeniu i następczym niedokrwieniem;
- apoptozę [1–4].

Zamrażanie stercza wykonuje się przez umiejscowienie w nim pod kontrolą przezodbytniczej ultrasonografii (TRUS) od 12 do 15 kriogięł wielkości 17 G. Na poziomie zwieracza zewnętrznego cewki moczowej i szyi pęcherza instaluje się termoczuJNIKI, a do cewki moczowej wprowadza nagrzewacz. Pod kontrolą TRUS przeprowadza się dwa cykle zamrażania i rozmrażania, uzyskując temperaturę -40°C w części środkowej gruczołu i przy pęczkach naczyniowo-nerwowych.

11.2.1. Wskazania do CSAP w leczeniu RGK

Pacjenci, którzy są idealnymi kandydatami do CSAP to ci, którzy mają RGK ograniczonego do narządu i ci z rozpoznaniem minimalnym naciekaniem nowotworu poza stercz [1–3]. Stercz powinien mieć objętość ≤ 40 ml. Gruczoł krokowy o objętości większej niż 40 ml powinien zostać za pomocą leczenia hormonalnego zmniejszony, celem uniknięcia trudności technicznych w umiejscowieniu kriosond pod łukiem łonowym. Poziom PSA w surowicy powinien wynosić < 20 ng/ml, a uzyskany na podstawie biopsji wynik w Gl.s. < 7 . Ważne jest, by chorzy z przewidywaną długością życia powyżej 10 lat byli dokładnie poinformowani, że nie istnieją dane lub dostępne są tylko niewielkie wzmianki w literaturze dotyczące odległych wyników kontroli pacjentów z RGK po 10 i 15 latach poddanych tej metodzie leczenia.

11.2.2. Wyniki nowoczesnej kriochirurgii w RGK

Kiedy porównuje się możliwości lecznicze, należy pamiętać, że wyniki współczesnych badań dotyczących chorych z rakiem stercza ograniczonym klinicznie do narządu poddawanych nowoczesnym technikom CSAP wskazują na bardzo niskie ryzyko (2,4%) śmierci z powodu raka stercza po 10 latach od operacji [5]. Wyniki leczenia polepszyły się z biegiem czasu dzięki wprowadzeniu nowych technik, takich jak napędzane gazem sondy czy przekroczone wprowadzenie sond, stosowane w kriochirurgii trzeciej generacji [6–11].

Obiektywne określenie wyników PSA nie jest łatwym zadaniem, ponieważ niektóre instytucje stosują wartości PSA $< 0,1$ ng/ml jako wskaźnik powodzenia leczenia, podczas gdy inne stosują kryteria ASTRO wymagające trzech kolejnych oznaczeń, w których wykazano podwyższone wartości PSA jako określające wznowę.

W CSAP drugiej generacji, jeśli stosuje się nadir PSA $< 0,5$ ng/ml, przeżycie wolne od wznowy biochemicznej (BDFS) po 5 latach wynosiło odpowiednio 60% i 36% dla chorych z rakiem stercza niskiego i wysokiego ryzyka [6, 7].

Long i wsp. [6] wykonali retrospektywną analizę wielośrodkowych, zbiorczych wyników CSAP 975 pacjentów podzielonych na trzy grupy ryzyka. Stosując wartości progowe PSA wynoszące 1,0 ng/ml i $< 0,5$ ng/ml po średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, 5-letnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej wyniosło odpowiednio:

- 76% i 60% dla grupy niskiego ryzyka;
- 71% i 45% dla grupy średniego ryzyka;
- 61% i 36% dla grupy wysokiego ryzyka.

Jednakże, według ostatniej metaanalizy 566 publikacji dotyczących kriochirurgii, nie są w niej dostępne badania kontrolne oraz dane dotyczące przeżycia chorych i potwierdzone biochemiczne pochodne punktów granicznych PSA [12]. Kriochirurgia wykazywała przeżycie wolne od progresji (PFS) 36%–92% (przewidywane dane po 1–7 latach), w zależności od grupy ryzyka i definicji niepowodzenia. Ujemne biopsje stercza odnotowano u 72–87%, ale nie ma dostępnych danych dotyczących biopsji, odnoszących się do urządzeń kriochirurgicznych trzeciej generacji.

W kriochirurgii trzeciej generacji obserwacja kliniczna jest krótka, z 12-miesięcznym monitorowaniem PSA wykonywanym tylko u 110/176 chorych (63%) [6–11]. Spośród nich 80 (73%) nadal miało nadir PSA <0,4 ng/ml, podczas gdy 42/65 (64,6%) chorych z grupy niskiego ryzyka nie ujawniło progresji biochemicznej przy zastosowaniu wartości odcięcia PSA równej 0,4 ng/ml.

Dłuższe okresy obserwacji były opisywane przez Bahna i współpracowników [9], którzy analizowali wyniki lecznicze 590 pacjentów poddanych CSAP z powodu klinicznie ograniczonego do narządu i miejscowo zaawansowanego RGK. Przy wartości odcięcia PSA równej <0,5 ng/ml, 7-letnie BDFS dla grupy niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wyniosło odpowiednio 61%, 68% i 61%.

Metoda kriochirurgii oszczędzającej pęczki nerwowe została ostatnio opisana [13], ale nadal należy ją traktować jako metodę eksperymentalną. Operacje oszczędzające pęczki naczyniowo-nerwowe były wykonywane u 9 chorych z jednostronnym RGK potwierdzonym w kolejnych biopsjach; CSAP było wykonywane po stronie dodatniej biopsji, podczas gdy strona ujemnej biopsji była oszczędzana.

11.2.3. Powikłania CSAP w leczeniu pierwotnym RGK

Zaburzenia wzrodu występują u około 80% chorych i pozostają typowym dla CSAP powikłaniem, niezależnym od generacji stosowanego systemu. Odsetek powikłań opisywanych w przypadkach stosowania w kriochirurgii sprzętu trzeciej generacji obejmuje złuszczenie tkanki u około 3%, nietrzymanie moczu u 4,4% i bóle miednicy u 1,4% oraz zatrzymanie moczu u około 2% pacjentów [6–11]. Powstanie przetoki cewkowo-odbytniczej występuje rzadko, stanowiąc mniej niż 0,2% powikłań. Około 5% chorych wymaga wykonania TURP z powodu przeszkody podpęcherzowej.

Jakość życia i życie seksualne po CSAP były badane w badaniu klinicznym II fazy, które objęło 75 mężczyzn [14]. Jakość życia określana za pomocą kwestionariusza swoistego dla stercza FACT-P ujawniła, że większość dolegliwości ustąpiła do poziomu przed leczeniem po 12 miesiącach od wykonania CSAP. Co więcej, nie stwierdzono istotnych różnic porównując dane po 36 miesiącach z danymi uzyskanymi po 12 miesiącach. Jeżeli chodzi o życie seksualne, 37% mężczyzn było w stanie odbyć stosunek płciowy po 3 latach od CSAP. W ostatnim, prospektywnym badaniu randomizowanym 244 mężczyzn z nowo rozpoznany rakiem stercza ograniczonym do narządu było losowo przypisanych do grupy leczonej napromienianiem z pól zewnętrznych (EBRT) lub zostało poddanych CSAP [15]. Po obserwacji wynoszącej 3 lata stwierdzono, że funkcje płciowe były znacznie mniej upośledzone po EBRT.

11.2.4. Podsumowanie roli CSAP w leczeniu RGK

- Pacjenci z rakiem stercza niskiego ryzyka (PSA <10 ng/ml, ≤T2a, Gl.s. <6) lub pośredniego ryzyka (PSA >10 ng/ml lub Gl.s. ≥7, lub w stadium ≥2b) stanowią grupę potencjalnych kandydatów do leczenia metodą CSAP.
- Objętość stercza nie powinna przekraczać 40 ml w momencie rozpoczęcia leczenia.
- Odległe wyniki leczenia CSAP nie są dostępne, podczas gdy 5-letnie BDFS są gorsze niż te uzyskiwane metodą RP u chorych niskiego ryzyka. Pacjenci muszą zostać poinformowani o tych faktach.

11.3. Skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (HIFU) w leczeniu raka stercza

Skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu składa się z zogniskowanych fal ultradźwiękowych emitowanych z przetwornika, która powoduje zniszczenie tkanki poprzez mechaniczne i termiczne działanie, jak również poprzez kawitację (tworzenie jam martwiczych) [16]. Celem HIFU jest podgrzanie tkanki nowotworowej do temperatury powyżej 65°C, aż powstanie martwica skrzepowa.

HIFU jest wykonywana w znieczuleniu ogólnym lub znieczuleniu rdzeniowym, u chorego leżącego w pozycji bocznej. Zabieg wymaga czasu, ponieważ około 10 g tkanki stercza jest niszczone w ciągu godziny.

W jednej z ostatnich prac przeglądowych zaprezentowano wyniki 150 publikacji odnoszących się do HIFU w leczeniu RGK i metodę tę oceniono biorąc pod uwagę różne parametry onkologiczne i czynnościowe [12]. Nie były wykonane badania kontrolne i nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia chorych. Nie ma także dostępnych potwierdzonych biochemicznych punktów granicznych PSA dla terapii HIFU.

11.3.1. Wyniki zastosowania HIFU w leczeniu RGK

Podobnie jak w przypadku CSAP, trudno jest zinterpretować wyniki onkologiczne u chorych poddawanych HIFU, ponieważ we wskazaniach były określane różne wartości progowe PSA i nie ma wypracowanego konsensusu międzynarodowego dotyczącego obiektywnych kryteriów odpowiedzi. Wyniki dotyczące HIFU są ograniczone: dostępne są opublikowane dane dotyczące mniej niż 1000 przypadków leczenia raka stercza.

Według jednego z ostatnich opracowań wspomnianego już AUSA [12], metoda HIFU wykazywała PFS (na podstawie PSA +/- dane z biopsji) w granicach 63–87% (przewidywane dane 3–5-letnie), ale średni czas obserwacji w badaniach wahał się jedynie od 12 do 24 miesięcy.

W jednym z największych badań jednoośrodkowych 227 chorych z klinicznie ograniczonym do stercza rakiem było leczonych metodą HIFU i ich wyniki analizowano po średnim czasie obserwacji 27 miesięcy (od 12 do 121 miesięcy) [17]. Przewidywane 5-letnie BDFS wyniosło 66% lub tylko 57%, jeśli przed zabiegiem wartość PSA wynosiła 4–10 ng/ml. Nietrzymanie moczu i zwężenie szyi pęcherza zmniejszyły się w czasie z 28% i 31% do odpowiednio 9% i 6%. W jednym z następných badań [18] zaobserwowano istotny spadek na poziomie wartości PSA przed leczeniem z 12 ng/ml do 2,4 ng/ml. Jednakże 50% spośród 14 chorych wykazywało dodatnie wyniki biopsji stercza w czasie obserwacji. W innym badaniu [19] całkowitą odpowiedź (tzn. PSA <4 ng/ml) i 6 ujemnych biopsji uzyskano u 56% chorych.

Podsumowując wyniki europejskiego wieloośrodkowego badania porównującego dane 559 chorych z rakami stercza niskiego i średniego ryzyka, Thüroff i współpracownicy [19] stwierdzili 87,2% ujemnych biopsji u 288 mężczyzn obserwowanych co najmniej przez 6 miesięcy. Nadir PSA po 6-miesięcznej obserwacji mógł być zbadany tylko u 212 chorych i określony jako wysoki – wynosił 1,8 ng/ml. Jednakże po pierwszym zabiegu wykazano, że nadir PSA mógł zostać osiągnięty po 12–18 miesiącach.

Blana i współpracownicy przedstawili wyniki badań grupy 146 chorych poddanych HIFU o średnim okresie obserwacji 22,5 miesięcy [20]. Średnia wartość PSA w momencie rozpoczęcia terapii wyniosła 7,6 ng/ml, nadir uzyskany po 3 miesiącach – 0,07 ng/ml. Jednakże po 22 miesiącach średni poziom PSA wyniósł 0,15 ng/ml. Spośród 137 ocenianych mężczyzn u 93,4% stwierdzono ujemne wyniki biopsji kontrolnej. Nadir PSA wydaje się być mocno związany z niepowodzeniem leczenia [21] ($p < 0,001$). Pacjenci z nadirem PSA 0,0–0,2 ng/ml mieli tylko 11% niepowodzeń leczenia w porównaniu z 46% niepowodzeń u chorych z nadirem PSA 0,21–1,0 ng/ml i 48% u pacjentów z nadirem PSA > 1,0 ng/ml. Ostatnio autorzy uaktualnili swoje wyniki – łącznie dotyczą one 163 mężczyzn leczonych z powodu klinicznie ograniczonego do narządu raka stercza. W ciągu 4,8 +/- 1,2 lat obserwacji przeżycie wolne od choroby po 5 latach wyniosło 66%, z ratunkowym leczeniem (*salvage therapy*) rozpoczętym u 12% chorych [22].

W innym badaniu za pomocą HIFU leczonych było 517 mężczyzn z rakiem ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem stercza [23]. Wznowa biochemiczna była definiowana jako nadir PSA + 2 ng/ml według wytycznych Phoenix odnośnie radioterapii. Przy medianie obserwacji 24 miesięcy BDFS wyniósł 72% dla całej kohorty chorych. BDFS u pacjentów w stadium T1c, T2a, T2b, T2c i T3 po 5 latach wyniósł odpowiednio 74%, 79%, 72%, 24% i 33% ($p < 0,0001$). BDFS u chorych z rakiem niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wyniósł po 5 latach odpowiednio 84%, 64% i 45% ($p < 0,0001$). BDFS u chorych leczonych lub nie neoadjuwantową terapią hormonalną po 7 latach wyniósł odpowiednio 73% i 53% ($p < 0,0001$). Pooperacyjne zaburzenia wzrodu obserwowano u 33 (28,9%) z 114 chorych, którzy przed operacją nie zgłaszali podobnych problemów.

11.3.2. Powikłania HIFU

Zatrzymanie moczu wydaje się być jednym z najczęstszych powikłań metody HIFU. Występuje u prawie wszystkich chorych, ze średnim okresem cewnikowania poprzez nadłonowe odprowadzenie moczu od 12 do 35 dni [16–18]. Wysiłkowe nietrzymanie moczu stopnia I i II występuje u około 12% tak leczonych chorych. Często jest też konieczny następczy TURP lub nacięcie szyi pęcherza celem leczenia podpęcherzowej przeszkody i niekiedy operacje te wykonywane są nawet podczas zabiegu HIFU. Impotencja po zabiegu HIFU występuje u około 55–70% pacjentów.

11.4. Terapia ogniskowa raka stercza

Podczas dwóch ostatnich dziesięcioleci można było zaobserwować tendencję do wcześniejszego rozpoznawania raka stercza z powodu większej świadomości wśród chorych i lekarzy, prowadzącą do zaadaptowania zarówno formalnych, jak i nieformalnych strategii badań przesiewowych. Wskutek tego diagnozowano mężczyzn z mniejszymi guzami we wcześniejszych stadiach, które zajmowały tylko 5–10% objętości gruczołu, z większą skłonnością do jednoogniskowego lub jednostronnego zajęcia narządu przez nowotwór [24–26].

Większość terapii ogniskowych oparta była o techniki ablacyjne: krioterapię, HIFU lub terapię fotodynamiczną. Jak do tej pory zwolennicy tych trzech technik ogniskowego leczenia RGK zaproponowali, aby niezmienną chorobowo tkanka stercza była pozostawiana, zarówno w nadziei, jak i w oczekiwaniu, że funkcje układu moczowo-płciowego uda się zachować, a nowotwór zostanie wyleczony [27–29]. Mimo że terapia ogniskowa nie jest obecnie standardową metodą leczenia mężczyzn z rakiem stercza ograniczonym do narządu, to jest sposobem leczenia o największym potencjale w przyszłości.

11.4.1. Ocena chorych przed leczeniem

Bardzo przypadkowe i częste błędy związane ze schematami biopsji wykonywanych pod kontrolą TRUS oznaczają, że ten zabieg nie jest wystarczająco dokładny jako metoda wyboru kandydatów do terapii ogniskowej. Obecnie obowiązujący standard postępowania stosowany wobec kandydatów do terapii ogniskowej obejmuje przekroczeniową biopsję stercza z zastosowaniem matrycy prowadzącej igłę biopsyjną [30, 31]. Stosując 5-mm ramkę pobierającą materiał, możemy z 90% pewnością rozpoznać i wykluczyć ogniska raka stercza o objętości 0,5 ml i 0,2 ml [32]. Zatem możliwe jest dokładne zlokalizowanie anatomiczne indeksu zmiany, określanego jako zmiana biologicznie najbardziej złośliwa.

11.4.2. Wybór chorych do terapii ogniskowej

Pierwotnym celem leczenia musi być eradykacja mierzalnej i złośliwej biologicznie choroby. Jednakże, mimo iż ten rodzaj leczenia zmierza zwykle do jednoetapowego podejścia, pacjenci powinni mieć świadomość, że w przyszłości może okazać się konieczne dalsze leczenie.

Opierając się na opublikowanych danych, można przyjąć następujące kryteria identyfikujące prawdopodobnych kandydatów do obecnie prowadzonych badań klinicznych dotyczących leczenia ogniskowego raka stercza:

- Pacjenci powinni być poddani przekroczeniowej biopsji mappingowej, jednakże najnowsze wieloczynnościowe MRI z biopsją TRUS w doświadczonych ośrodkach eksperckich mogą być też zaakceptowane.
- Terapia ogniskowa powinna być ograniczona do chorych niskiego i średniego ryzyka. Guzy nie powinny być $\leq cT2a$, a radiologicznie stadium $\leq cT2b$.
- Chorzy po uprzednio wykonanych zabiegach na sterczu powinni być kierowani do terapii ogniskowej z ostrożnością, ponieważ nie ma dostępnych danych dotyczących czynnościowych i onkologicznych wyników. Pacjenci, którzy przeszli radioterapię stercza, nie są kandydatami do terapii ogniskowej.
- Pacjenci powinni być poinformowani, że leczenie to należy nadal traktować jako eksperyment medyczny i że istnieje ryzyko konieczności dalszego leczenia.

11.5. Podsumowanie eksperymentalnych metod leczniczych w leczeniu klinicznie ograniczonego do narządu raka stercza

Zalecenia	GR
CSAP zmienia się z eksperymentalnej metody leczenia w wartościową alternatywę w leczeniu chorych z rakiem stercza, którzy nie mogą być zakwalifikowani do leczenia operacyjnego lub przewidywana długość ich życia wynosi <10 lat.	C
Wszystkie pozostałe opcje minimalnie inwazyjnych metod leczenia – jak HIFU i elektrochirurgia czy terapia fotodynamiczna – są nadal metodami eksperymentalnymi. Dla tych wszystkich zabiegów niezbędny jest dłuższy okres obserwacji do oceny ich rzeczywistej roli w postępowaniu z chorymi na raka stercza.	
Terapia ogniskowa raka stercza jest nadal na wczesnym etapie rozwoju i nie może być zalecana jako alternatywa lecznicza poza sferą badań klinicznych.	C

GR = stopień zaleceń

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Marek Sosnowski**

11.6. Piśmiennictwo

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003 Sep–Oct; 49(5): 397–407.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>
2. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004 Apr; 93(6): 710–714.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
3. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004 Jan; 93(1): 14–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
4. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol 2000 Jan; 37(1): 2–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777>
5. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002 Feb; 167(2Pt1): 528–534.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
6. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001 Mar; 57(3): 518–523.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248631>
7. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PMA, Robinson JW, Rewcastle JC. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. Urology 2002 Oct; 60(4): 645–649.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385926>
8. Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jayson MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Belldegrun AS. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. J Urol 2003 Oct; 170(4Pt1): 1126–1130.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501706>
9. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology 2002 Aug; 60(2 Suppl 1): 3–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206842>
10. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. J Urol 1999 Aug; 162(2): 427–432.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411051>
11. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. BJU Int 2000 Feb; 85(3): 281–286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671882>
12. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. Eur Urol 2006 Nov; 50(5): 927–934.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
13. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal ‘nerve-sparing’ cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. Urology 2002 Jul; 60(1): 109–114.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100934>
14. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. Urology 2002 Aug; 60(2 Suppl 1): 12–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206843>
15. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, Trpkov K, Lau H, Scott C, Thomas B. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. Cancer 2009 Oct; 115(20): 4695–4704.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691092>

16. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003 Oct; 17(8): 667–672.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487>
17. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007 Feb; 51(2): 381–387.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857310>
18. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999 Jan; 161(1): 156–162.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389>
19. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandschamps F, de la Rosette JJMCH, Gelet A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study. *J Endourol* 2003 Oct; 17(8): 673–677.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622488>
20. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland W. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 Feb; 63(2): 297–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972475>
21. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006 Sep; 98(3): 537–539.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925749>
22. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008 Dec; 72(6): 1329–1333.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>
23. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009 Nov; 16(11): 881–886.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>
24. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009 Apr; 6(4): 205–215.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352395>
25. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007 Sep; 178(3Pt 2): S14–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644125>
26. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Mouraviev V. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate* 2008 Sep; 68(13): 1380.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543281>
27. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, Allen C, van der Meulen JH, Emberton M. Will focal therapy become standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Nov; 4(11): 632–642.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965641>
28. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Ohori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenhaim L; International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007 Dec; 178(6) : 2260–2267.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936815>
29. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007 Jan; 21(1): 27–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313155>
30. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009 Sep; 10:27(26): 4321–4326.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652073>

31. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008 Sep-Oct; 26(5): 506–510.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774464>
32. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005 Nov; 96(7): 999–1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225516>

12. Leczenie hormonalne

12.1. Wprowadzenie

W 1941 roku Huggins i Hodges zaobserwowali korzystne efekty kastracji chirurgicznej i podawania estrogenów na rozwój raka stercza z przerzutami. Po raz pierwszy zaobserwowali oni reakcję raka stercza na blokadę androgenową [1, 2].

Od czasu pilotowych badań Hugginsa i Hodgesa metody zmierzające do blokady androgenowej stały się podstawą postępowania w zaawansowanym raku stercza. Następnie zastosowano leczenie hormonalne u młodszych mężczyzn we wcześniejszych etapach choroby (tzn. bez przerzutów) lub nawrocie choroby po leczeniu radykalnym, jako pierwotne leczenie oparte o jeden preparat albo jako część postępowania multimodalnego [3].

Leczenie hormonalne wpływa łagodząco na objawy zaawansowanej choroby, nie są jednak znane rozstrzygające dowody na wydłużenie przeżycia chorych.

12.1.1. Podstawy hormonalnej zależności stercza

Komórki stercza są fizjologicznie zależne od androgenów, które pobudzają ich wzrost, czynność i proliferację. Testosteron, chociaż nie działa tumorigennie, jest niezbędny do wzrostu i przeżycia komórek nowotworowych [4]. Źródłem większości androgenów (androstenedion, dihydroepiandrosteron i siarczany dihydroepiandrosteronu) są jądra, tylko 5–10% pochodzi z biosyntezy nadnerczowej.

Wydzielanie testosteronu jest regulowane przez oś podwzgórzowo-przysadkową. Podwzgórzowy hormon uwalniający hormon luteinizujący (LHRH) stymuluje przednią część przysadki do uwalniania hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH). Hormon luteinizujący stymuluje komórki Leydiga jąder do wydzielania testosteronu. Wewnątrz komórek stercza testosteron jest przekształcany przez enzym 5α -reduktazę do 5α -dihydrotestosteronu (DHT), który jest androgennym stymulatorem, około 10 razy silniejszym niż pierwotna cząsteczka [5]. Krążący testosteron ulega na obwodzie aromatyзації i przekształceniu w estrogeny, które razem z krążącymi androgenami wywołują ujemne sprzężenie zwrotne na uwalnianie LH przez podwzgórze.

Jakiegokolwiek leczenie, które ostatecznie prowadzi do obniżenia aktywności androgenowej, nazywamy blokadą (ablacją) androgenową (ADT).

12.1.2. Rodzaje leczenia hormonalnego

Blokadę androgenową można uzyskać poprzez:

- supresję wydzielania jądrowych androgenów przez chirurgiczną lub farmakologiczną kastrację lub
- hamowanie działania krążących androgenów na poziomie receptorowym w komórkach stercza za pomocą cząsteczek współzawodniczących, znanych pod nazwą antyandrogenów.

Te dwie metody blokady androgenowej mogą być łączone, by uzyskać tzw. całkowitą (lub maksymalną/kompletną) blokadę androgenową (CAB).

12.2. Leczenie obniżające poziom testosteronu (kastacja)

12.2.1. Poziom kastracyjny testosteronu

Kastacja chirurgiczna nadal uznawana jest za złoty standard ADT, według którego ocenia się wszystkie pozostałe metody leczenia. Usunięcie jąder – źródła androgenów prowadzi do znacznego obniżenia poziomu testosteronu i powoduje stan hipogonadyzmu, chociaż utrzymuje się bardzo niski poziom testosteronu (nazwany poziomem kastracyjnym).

Standardowy poziom kastracyjny wynosi <50 ng/dl. Został on określony 40 lat temu, kiedy test był zbyt mało czuły, by wykryć stężenie w surowicy chorego. Zgodnie z obecnymi metodami testowymi stosującymi chemiluminescencję średnia wartość testosteronu po kastacji chirurgicznej wynosi 15 ng/dl [6]. Wobec tego niektórzy autorzy proponują uznać jako kastracyjny poziom poniżej 20 ng/dl.

12.2.2. Obustronne wycięcie jąder (orchiektomia)

Obustronna orchiektomia, całkowita albo podtorebkowa (tzn. z zachowaniem osłonki białawej i najądrzy), jest prostą i praktycznie niedającą powikłań operacją możliwą do wykonania w miejscowym znieczuleniu [7]. To najszybsza metoda uzyskania poziomu kastracyjnego – zwykle w ciągu mniej niż 12 godzin.

Główną wadą orchiektomii jest fakt, iż może mieć niepożądane skutki psychologiczne.

Niektórzy mężczyźni nie zaakceptują jej, traktując jako obniżenie ich męskości. Co więcej, jest postępowaniem nieodwracalnym i nie pozwala na terapię przerywaną. Obecnie wykonuje się znacznie mniej orchiektomii, między innymi z powodu wcześniejszego wykrywania raka stercza oraz wprowadzenia skutecznych metod farmakologicznej kastacji [8].

12.3. Estrogeny

Estrogeny mają kilka mechanizmów działania:

- zjawisko *down-regulation* wydzielania LHRH;
- inaktywacja androgenów;
- bezpośrednia supresja czynności komórek Leydiga;
- bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki nabłonka stercza (dowód uzyskany tylko w badaniach *in vitro*) [9].

12.3.1. Diethylstilboesterol (DES)

DES jest najczęściej stosowanym estrogenem w raku stercza. Pierwsze badania przeprowadzone przez Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACURG) [10] oceniły doustne podawanie DES w dawce 5 mg/dzień (ponieważ to była dawka stosowana w CAB). Niemniej jednak leczenie tą dawką było związane z wysokim odsetkiem powikłań sercowo-naczyniowych i z wysoką śmiertelnością z powodu tworzenia się w wątrobie trombogennych metabolitów. Testowano więc niższe dawki doustne (1 mg i 3 mg) [11]. Obie dawki zapewniały skuteczność leczniczą porównywalną z tą uzyskiwaną przez obustronną orchiektomię, ale DES w dawce 3 mg nadal wiązał się z wysoką kardiotoxycznością. Jednakże, mimo że DES w dawce 1 mg wywoływał mniej sercowo-naczyniowych działań niepożądanych niż DES w dawce 5 mg, działania niepożądane dawki 1 mg DES były nadal znacznie częstsze niż te występujące po kastacji. Z tych powodów oraz pojawienia się agonistów LHRH i antyandrogenów stosowanie DES obecnie nie jest już zalecane [8].

12.3.2. Ponowne zainteresowanie estrogenami

Obecnie istnieją trzy główne powody ponownego zainteresowania estrogenami w leczeniu raka stercza.

1. Agoniści LHRH mają wiele szkodliwych działań niepożądanych, a ich długoterminowe powszechne stosowanie jest drogie, podczas gdy estrogeny obniżają poziom testosteronu, przy czym wydaje się, że nie prowadzą do utraty masy kostnej i obniżenia funkcji poznawczych [12] (poziom dowodu: 3).
2. W badaniach II fazy u chorych z rozpoznaniem hormonoopornym rakiem stercza (HRPC) związki estrogenowe (DES, siarczan DES) wywoływały odsetek odpowiedzi PSA na poziomie 86%.
3. Odkryto nowy β -receptor estrogenowy (β -ER), związany prawdopodobnie z procesem nowotworowym [9].

12.3.3. Zasady przeciwdziałania kardiotoxyczności podczas leczenia estrogenami

Stosowano dwie metody zmniejszające kardiotoxyczność, która jest ich główną wadą terapii estrogenowej:

- pozajelitową drogę podania estrogenów, aby uniknąć przechodzenia przez wątrobę;
- leki kardioprotekcyjne.

Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5 było prospektywnym, randomizowanym badaniem przeprowadzonym na grupie ponad 900 mężczyzn z rakiem stercza z przerzutami, które porównało pozajelitowe podawanie estrogenów (fosforan poliestradiolu) z CAB (orchiektomia i agonista LHRH+ flutamid). Nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu swoistym dla choroby i całkowitym przeżyciu między grupami. Grupa leczona estrogenami nie wykazywała znaczącego wzrostu śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych. Grupa ta wykazywała istotnie wyższą częstość powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza epizodów niedokrwienych i niewydolności serca [13, uaktualnienie: 14].

Co więcej, powikłania zakrzepowo-zatorowe obserwowano w trzech opublikowanych niedawno (ale niedużych) próbach II fazy u chorych z zaawansowanym rakiem stercza lub hormonoopornym (HRPC). Badania oceniały połączenie DES w dawce 1 mg/dzień lub 3 mg/dzień albo z niską dawką warfarynianu sodu (1 mg/dzień) lub z niską dawką aspiryny (75–100 mg/dzień), biorąc pod uwagę powikłania sercowo-naczyniowe [15–17].

12.3.4. Wnioski

Podawanie diethylstilboosterolu jest jedną z klasycznych form terapii hormonalnej. Jego skuteczność została opisana wiele lat temu, a ostatnio została ponownie potwierdzona w metaanalizie jako porównywalna do tej uzyskiwanej po obustronnej orchiektomii [18] (poziom dowodu: 1a). Pozostaje jednak kwestia istotnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego wywoływanych przez DES nawet przy stosowaniu niewielkich dawek. Potrzebne są dalsze opracowania zanim estrogeny ponownie zostaną uznane za standardowe leczenie pierwszego rzutu.

12.4. Agoniści LHRH

Agoniści LHRH o długim działaniu (buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina) są stosowane w zaawansowanym RGK od ponad 15 lat. Podawanie agonistów LHRH jest obecnie główną metodą ADT [3, 19]. Są to syntetyczne analogi LHRH, stosowane ogólnie jako wstrzyknięcia depot w odstępach co 1, 2, 3 lub 6 miesięcy, które poprzez początkowe stymulowanie przysadkowych receptorów dla LHRH powodują przejściowy wzrost poziomu LH i uwalnianie FSH. W rezultacie powoduje to wzrost produkcji testosteronu (efekt znany jako wyrzut testosteronu lub fenomen *flare-up*), który rozpoczyna się w ciągu około 2–3 dni od pierwszej iniekcji i trwa mniej więcej przez pierwszy tydzień terapii [20].

12.4.1. Osiągnięcie poziomu kastracyjnego

Przewlekłe blokowanie przez agonistów LHRH prowadzi w końcu do obniżenia wrażliwości (*down-regulation*) receptorów LHRH. To w efekcie powoduje spadek wydzielania przysadkowych LH i FSH oraz produkcji testosteronu, tak że poziom testosteronu po około 2–4 tygodniach [21, 22] obniża się do poziomu kastracyjnego. Jednak około 10% pacjentów leczonych za pomocą agonistów LHRH nie uzyskuje poziomu kastracyjnego [23]. Ten odsetek wzrasta nawet do 15%, jeżeli za poziom kastracyjny uznaje się 20 ng/dl.

Jedną z ostatnich metaanaliz oceniającą pojedynczą terapię ADT z powodu zaawansowanego RGK wykazała, że agoniści LHRH mają porównywalną skuteczność do orchiektomii i DES [18] (poziom dowodu: 1a). Obserwacja ta kwestionuje znaczenie kliniczne zmiany definicji poziomu kastracyjnego testosteronu z 50 ng/dl na 20 ng/dl. Co więcej, mimo że jest to wniosek oparty na ich niebezpośrednim porównaniu, to agoniści LHRH wydają się być w takim samym stopniu skuteczni, niezależnie od postaci leku [18] (poziom dowodu: 3).

12.4.2. Zjawisko *flare-up*

Agoniści LHRH są obecnie standardem leczenia hormonalnego, ponieważ pozwalają uniknąć fizycznego i psychologicznego dyskomfortu związanego z orchiektomią oraz ze względu na niewystępowanie potencjalnej kardiotoxyczności, jaka wiąże się z podawaniem DES. Jednakże główna obawa związana z ich stosowaniem wynika z potencjalnie szkodliwego działania, znanego jako zjawisko *flare-up* w zaawansowanej chorobie, które objawia się nasilonymi bólami kostnymi, ostrym zatrzymaniem moczu, pozanerkową niewydolnością nerek, uciskiem na rdzeń kręgowy i śmiertelnymi przypadkami sercowo-naczyniowymi spowodowanymi stanem nadkrzepliwości.

Jedną z ostatnich prac poglądowych [24] wskazała, że kliniczne objawy tego zjawiska powinny być odróżnione od objawów częściej występujących – wyższy poziomów parametrów biochemicznych (tzn. wzrastającego poziomu PSA), a nawet bezobjawowej radiologicznej progresji choroby. Autorzy tej pracy podkreślili także, że chorzy, u których występuje ryzyko klinicznych objawów *flare-up*, to głównie pacjenci z objawowymi znacznie zaawansowanymi zmianami kostnymi; stanowią oni jedynie 4–10% pacjentów w stadium M1.

Leczenie antyandrogenowe

Dodanie antyandrogenu obniża częstość występowania wznowy klinicznej, ale nie usuwa całkowicie możliwości jej wystąpienia. Antyandrogeny powinny być podawane od dnia wstrzyknięcia depot LHRH przez 2 tygodnie. Jednak u chorych z zagrażającym uciskiem na rdzeń kręgowy winny być włączone inne metody natychmiastowej blokady androgenowej, takie jak obustronna orchiektomia lub antagoniści LHRH. W tej grupie chorych nie jest znane znaczenie kliniczne zjawiska *flare-up*.

Mini-flares przy długoletnim stosowaniu agonistów LHRH

Obserwowano także tzw. *mini-flares* u chorych stosujących długotrwale agonistów LHRH. Jednak znaczenie kliniczne tego zjawiska nie zostało jeszcze poznane.

12.5. Antagoniści LHRH

W odróżnieniu od agonistów LHRH, antagoniści LHRH wiążą się natychmiast z receptorami LHRH w przysadce. Efektem jest szybkie obniżenie poziomów LH, FSH i testosteronu bez objawów *flare-up*. Ten pozornie bardziej pożądanym mechanizm działania sprawił, że LHRH postrzegane są jako bardzo atrakcyjne leki. Ich zastosowanie praktyczne ograniczyły jednak badania kliniczne. Wiele antagonistów LHRH wywoływało poważne i groźne dla życia działania niepożądane zależne od histaminy, dlatego do dzisiaj postać depot nie jest dostępna.

12.5.1. Abareliks

Ostatnio opublikowano dwa wieloośrodkowe badania randomizowane III fazy porównujące antagonistę LHRH, abareliks, z agonistą LHRH, octanem leuproreliny [25] i z CAB [26] u chorych z przerzutowym lub nawrotowym RGK. Obie próby kliniczne nie wykazały różnic w uzyskiwaniu i utrzymywaniu poziomu kastracji i w zmniejszaniu poziomu PSA. Biochemicznego zjawiska *flare-up* nie obserwowano w grupie z abareliksem, a całkowita częstość poważnych działań niepożądanych (włącznie z reakcjami alergicznymi) była podobna we wszystkich grupach badanych. Wyniki ostateczne, dotyczące końcowego przeżycia i odległego bezpieczeństwa, nie są jeszcze dostępne.

Amerykańska agencja US Food and drug administration (FDA) wydała ostatnio zezwolenie na stosowanie kliniczne abareliksu, ale tylko w przerzutowej i objawowej postaci RGK, w którym żadna inna metoda leczenia nie jest możliwa do zastosowania [27].

12.5.2. Degareliks

Degareliks jest kolejnym antagonistą LHRH, który wykazał się obiecującymi wstępnymi wynikami postaci miesięcznej depot. Po badaniach II fazy [28] szeroko zakrojone, randomizowane badanie równoważności określające dawkę (n=610) porównało dwie dawki degareliksu z iniekcjami miesięcznymi leuproreliny w dawce 7,5 mg [29]. Badanie wykazało, że standardowa dawka degareliksu winna wynosić 240 mg w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie powinno się kontynuować iniekcje z dawkami 80 mg. Ponad 95% chorych uzyskało poziom kastracyjny w 3 dobie stosowania degareliksu, co wiązało się z szybszym obniżeniem się poziomu PSA i miało miejsce 14 dnia. Nie odnotowano reakcji alergicznych. Główne kryterium oceny (poziom testosteronu <0,5 ng/ml we wszystkich pomiarach miesięcznych) było podobne we wszystkich trzech grupach po roku obserwacji. Głównym swoistym działaniem niepożądanym degareliksu były bolesne wstrzyknięcia (o średnim lub niewielkim nasileniu) zgłaszane przez 40% chorych, głównie podczas pierwszego podania.

12.5.3. Wnioski

Podsumowując, nowa grupa leków wydaje się być interesująca, ale ich przewaga nad agonistami LHRH nie została udowodniona. Konieczne są dalsze badania dla potwierdzenia wstępnie obserwowanej zwiększonej skuteczności w porównaniu do leuproreliny. Podawanie agonistów LHRH jest ograniczone do miesiąca, leuprorelinę zaś podaje się przez 3 i 6 miesięcy. Zmniejszenie wyjściowych objawów *flare-up* w monoterapii ma znaczenie klinicznie tylko u niewielu objawowych pacjentów z RGK z przerzutami. Odległa skuteczność powinna zostać udowodniona.

12.6. Antyandrogeny

Antyandrogeny współzawodniczą z testosteronem i DHT na poziomie receptorowym w jądrach komórek stercza, wywołując proces apoptozy i hamując wzrost RGK [30].

Te doustne związki są klasyfikowane według ich struktury chemicznej jako steroidowe, np. octan cyproteronu (CPA), octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu oraz niesteroidowe lub czyste, np. nilutamid, flutamid i bikalutamid. Obie grupy współzawodniczą z androgenami na poziomie receptorowym. Jest to jedyne działanie

niesteroidowych antyandrogenów. Natomiast steroidowe antyandrogeny mają ponadto właściwości progesteronowe dzięki centralnemu hamowaniu sprzężenia zwrotnego w przysadce. W rezultacie, niesteroidowe antyandrogeny nie obniżają poziomu testosteronu, który pozostaje prawidłowy, lub odwrotnie – nieznacznie podwyższony.

12.6.1. Antyandrogeny steroidowe

Związki te są syntetycznymi pochodnymi hydroksyprogesteronu. Oprócz blokowania na obwodzie receptorów androgenowych mają właściwości progesteronowe – hamują uwalnianie gonadotropin (LH i FSH) i wywołują supresję nadnerczy. Octan megestrolu w wysokich dawkach jest cytotoksyczny. Ponieważ antyandrogeny steroidowe obniżają poziom testosteronu, główne farmakologiczne działania niepożądane to utrata libido i zaburzenia wzdrodu, podczas gdy ginekomastia jest rzadziej obserwowana. Niefarmakologicznymi działaniami niepożądanymi są toksyczność sercowo-naczyniowa (4–40% to CPA) i hepatotoksyczność.

12.6.1.1. Octan cyproteronu (CPA)

Octan cyproteronu był pierwszym antyandrogenem wprowadzonym do leczenia i jest najszerzej stosowany obecnie. Jest jednak najmniej przebadany, z największą liczbą pytań pozostających bez odpowiedzi, np. co do optymalnej dawki lub porównania ze standardową formą kastracji, tzn. operacyjną lub za pomocą agonisty.

Porównanie CPA z kastracją farmakologiczną

Przeprowadzono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne [31] porównujące CPA ze standardową terapią hormonalną, tzn. farmakologiczną kastracją. Pacjenci w ramieniu A (bez przeciwwskazań do DES) byli losowo przypisani do grupy CPA, gosereliny lub DES, podczas gdy pacjenci w ramieniu B (przeciwwskazania do DES) byli przypisani do CPA lub gosereliny. W ramieniu A (leczenie CPA) stwierdzono znacznie gorszą medianę całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z samą gosereliną; nie znaleziono jednak uzasadnienia tej różnicy.

Przeprowadzono dwa inne badania porównujące monoterapię CPA. Jednakże w jednym badaniu nie podano danych dotyczących przeżycia [32], a w drugim zastosowano niestandardową kombinację DES i octanu medroksyprogesteronu [33]. Trudno zatem wyciągnąć ostateczne wnioski na podstawie dostępnych danych odnośnie względnej skuteczności CPA i kastracji.

Schemat dawkowania CPA

Nadal nie jest znana najbardziej skuteczna dawka CPA, ponieważ nie było badań określających dawkowanie CPA w monoterapii. CPA ma stosunkowo długi okres półtrwania (31–41 godzin) i jest zwykle podawany w dwóch lub trzech dawkach frakcjonowanych po 100 mg każda [34].

Badania porównujące CPA z flutamidem

Ostatnio opublikowano jedyne randomizowane badanie porównawcze dotyczące stosowania antyandrogenów w monoterapii (EORTC 30892). Ostateczna analiza 310 chorych na RGK z przerzutami otrzymujących CPA i flutamid nie wykazała różnic w przeżyciu swoistym dla nowotworu ani w całkowitym przeżyciu przy medianie obserwacji 8,6 lat, jednakże badanie miało małą moc statystyczną [35] (poziom dowodu: 1b).

12.6.1.2. Octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu

Niewiele jest dostępnych informacji, jeżeli chodzi o te dwa związki. Wczesne badania z octanem megestrolu wykazały objawową i częściowo korzystną kliniczną odpowiedź, zarówno w uprzednio nieleczonym RGK z przerzutami [36–38], jak i w mniejszym stopniu w HRPC [39]. Nie wykazano wyraźnej korelacji między stosowaną dawką a odpowiedzią na leczenie w jednym z ostatnich badań [40]. Całkowita słaba skuteczność spowodowała, że octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu nie są zalecane ani w I, ani w II rzucie terapii hormonalnej. Jedyne prospektywne, randomizowane badanie oceniające octan medroksyprogesteronu w pierwotnej terapii zaawansowanego (M0–M1) RGK to badanie EORTC 30761 [41], w którym 236 chorych otrzymywało CPA, DES lub octan medroksyprogesteronu. Mimo iż nie zaobserwowano różnic w przeżyciu swoistym dla tego nowotworu i całkowitym przeżyciu między grupami CPA i DES, leczenie octanem medroksyprogesteronu miało mniej korzystny przebieg, z krótszym czasem przeżycia i czasem do progresji niż leczenie CPA i DES.

12.6.2. Antyandrogeny niesteroidowe

Stosowanie niesteroidowych antyandrogenów jako monoterapii ma uzasadnienie wobec poprawy jakości życia (QoL) i stopnia akceptacji chorego w porównaniu z kastracją. Nie powodują one supresji wydzielania testosteronu i uważa się, że libido, ogólne czynności fizyczne oraz gęstość mineralna kości są zachowywane [42].

Nie porównywano bezpośrednio monoterapii trzech dostępnych obecnie niesteroidowych antyandrogenów, ale wydaje się, że objawy niepożądane, jak ginekomastia, bóle sutków, uderzenia gorąca, występują jednakowo często. Istnieją jednak różnice w nefarmakologicznych działaniach niepożądanych. Bikalutamid wykazuje większy poziom tolerancji niż nilutamid i flutamid [43]. Wszystkie trzy preparaty mają podobną hepatotoksyczność, konieczna jest więc regularna kontrola enzymów wątrobowych.

12.6.2.1. Nilutamid

Nie są dostępne porównawcze badania monoterapii nilutamidem z kastracją lub innymi antyandrogenami [44]. Tylko jedno nieporównawcze badanie objęło 26 chorych z RGK w stadium M1, którzy otrzymywali nilutamid w dawce 100 mg trzy razy dziennie. Tylko u 38,5% pacjentów wykazano obiektywną odpowiedź. Mediana przeżycia wolnego od wznowy (PFS) wyniosła 9 miesięcy, a mediana OS – 23 miesiące [45].

Szeroko zakrojone randomizowane badanie kontrolne na grupie 457 chorych z RGK M1 wykazało istotne korzyści w przeżyciu swoistym dla raka i OS przy zastosowaniu orchiektomii i nilutamidu w dawce 300 mg/dzień w porównaniu z orchiektomią i placebo [46]. Ostatnio przedstawiono zachęcające wyniki leczenia II rzutu nilutamidem raka hormonoopornego (HRPC) [47, 48].

Obserwowano nefarmakologiczne działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia (opóźniona adaptacja do ciemności), nietolerancji alkoholu, nudności, hepatotoksyczności i śródmiąższowego zapalenia płuc. To ostatnie, nawet jeśli występuje wyjątkowo, jest potencjalnie zagrożeniem życia, swoistym dla nilutamidu. Nilutamid nie jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii.

12.6.2.2. Flutamid

Flutamid był pierwszym stosowanym niesteroidowym antyandrogenem. Mimo że był badany w monoterapii przez ponad 20 lat, nie ma badań określających dawkę, biorąc pod uwagę obecnie uznawane punkty końcowe (np. odpowiedź PSA). Flutamid jest prolekiem, a okres półtrwania aktywnych metabolitów wynosi 5–6 godzin, aby więc uzyskać stężenie lecznicze we krwi, musi być podawany trzy razy dziennie. Zalecana dawka dobową to 750 mg [34].

Wcześniejsze badania II fazy wykazały skuteczność flutamidu w leczeniu zaawansowanego raka stercza, pomimo że opisywany odsetek odpowiedzi nie może być związany z obecnie zalecaną oceną końcową. Główną zaletą stosowania wykazaną w tych badaniach było zachowanie funkcji seksualnych, które udało się utrzymać u 80% chorych bez zaburzeń wzdru przed leczeniem [49–52]. Odsetek ten nie został potwierdzony we wspomnianym już badaniu EORTC 30892 [35], w którym tylko 20% mężczyzn leczonych flutamidem utrzymywało aktywność seksualną po 7 latach.

Mimo że przeprowadzono kilka badań klinicznych III fazy, wyniki są często trudne do oceny, ponieważ można wymienić wiele zastrzeżeń, takich jak stosowanie niestandardowych kombinacji, krótki okres obserwacji i mała moc statystyczna. Dane dotyczące przeżycia w zaawansowanym raku stercza były opisywane w randomizowanych badaniach III fazy, porównujących monoterapię flutamidem ze standardową terapią, tzn. CAB [54] i orchiektomią [53]. Oba badania nie wykazały istotnych różnic w OS dla flutamidu i kastracji u chorych z PSA <100 ng/ml [53]. Przy wyższym poziomie PSA flutamid był gorszy. Jednak oba badania miały małą moc statystyczną. Oczekiwane są wyniki prowadzonego szwedzkiego badania, które losowo przypisało 700 chorych z rakiem stercza M1 do grupy otrzymującej flutamid w dawce 250 mg trzy razy dziennie lub CAB [42]. Niefarmakologicznymi działaniami niepożądanymi flutamidu są biegunka i hepatotoksyczność (niekiedy śmiertelna).

12.6.2.3. Bikalutamid

Badania określające dawkowanie bikalutamidu

We wcześniejszych badaniach monoterapii bikalutamidem stosowano dawkę 50 mg, zatwierdzoną do stosowania w CAB. Mimo iż bikalutamid w dawce 50 mg/dzień wykazywał korzyści kliniczne, dawka ta skutkowała słabszymi wynikami OS niż kastracja (mediana różnicy 97 dni) [55]. Następne badania określające dawkowanie ustaliły,

że bicalutamid w dawce 150 mg raz dziennie pozwalał uzyskać podobne obniżenie poziomu PSA jak kastracja, a jednocześnie utrzymywał dobry profil tolerancji [56]. Zatem dawka 150 mg została wybrana do dalszej oceny zarówno w pierwotnej, jak i adjuwantowej monoterapii.

Pierwotna monoterapia bicalutamidem

Bicalutamid w dawce 150 mg/dzień był porównywany jako monoterapia pierwszego rzutu z farmakologiczną i chirurgiczną kastracją w dwóch szeroko zakrojonych, prospektywnych badaniach randomizowanych, zaprojektowanych w ten sam sposób, które objęły w sumie 1435 chorych z miejscowo zaawansowanym RGK M0 lub M1 [57]. Zbiorcza analiza wykazała:

- u chorych w stadium M1 polepszenie OS po kastracji, chociaż różnica w medianie przeżycia między grupami wyniosła tylko 6 tygodni [57]; dalsze analizy *post hoc* wykazały korzyść przeżycia tylko u chorych z wyższymi poziomami PSA (>400 ng/ml) na początku badania [58];
- u chorych w stadium M0 (n = 480) nie odnotowano znacznych różnic w przeżyciu całkowitym [59] w oparciu o test Kaplana-Meiera, z medianą przeżycia wynoszącą 63,6 miesiąca w grupie bicalutamidu w porównaniu z 69,9 miesiący w grupie kastracji.

W dwóch mniejszych badaniach randomizowanych wysokie dawki bicalutamidu porównano z CAB. W pierwszej próbie klinicznej (251 chorych z RGK głównie w stadium M1) nie wykazano różnic w OS [60]. W drugim badaniu (220 chorych w stadium M0 i M1) nie wykazano różnic w OS dla dobrze i średnio zróżnicowanych raków [61] (poziom dowodu: 1b). Jednakże oba badania miały małą moc statystyczną, a pierwsze nie zostało w całości opublikowane.

Leczenie adjuwantowe bicalutamidem

Early Prostate Cancer Programme (EPCP) jest badaniem obejmującym trzy podobnie zaprojektowane próby kliniczne (znane jako próby 23, 24 i 25). Program objął 8113 chorych na całym świecie i ocenił skuteczność oraz tolerancję na wysokie dawki (150 mg/dzień) bicalutamidu względem placebo, podawanego w uzupełnieniu do standardowego leczenia (tzn. RP, radioterapii lub WW) w raku ograniczonym do narządu (T1–T2, N0–NX) lub miejscowo zaawansowanym (T3–T4, dowolne N lub dowolne T N+). Pierwsza zbiorcza analiza programu wykazała, że przy medianie obserwacji 3 lat adjuwantowo podawany bicalutamid zmniejszył ryzyko obiektywnej progresji choroby o 42% w porównaniu ze standardowym leczeniem [62].

Przy medianie obserwacji 5,4 lat pozytywne skutki stosowania bicalutamidu były ewidentne u chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą (stadium M0). Bicalutamid istotnie poprawiał PFS, niezależnie od standardowego leczenia. Jednakże przeżycie wydawało się być zmniejszone u chorych z chorobą ograniczoną do narządu leczonych bicalutamidem w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali placebo [63]. Przy medianie obserwacji 7,4 lat nie odnotowano korzyści w PFS z dodania bicalutamidu w porównaniu ze standardowym leczeniem zlokalizowanego RGK, z tendencją w kierunku skrócenia przeżycia u chorych objętych WW (wskaźnik ryzyka [HR] 1,16; 95% CI: 0,99–1,37; p = 0,07).

Podobne sumaryczne wyniki obserwowano w najnowszej analizie w grupie leczonej bicalutamidem w próbie 24 EPCP [64]. Bicalutamid istotnie poprawiał OS u chorych poddanych radioterapii (HR 0,65; 95% CI: 0,44–0,95; p = 0,03), głównie z powodu niższego ryzyka zgonu z powodu RGK. Bicalutamid wykazywał tendencję w kierunku przedłużania OS u chorych z zaawansowaną miejscowo chorobą objętych WW (HR 0,81; 95% CI: 0,66–1,01; p = 0,06). Nie było wyraźnej różnicy w przeżyciu w podgrupie poddanej RP [63].

Mimo że EPCP jest połączeniem trzech prób klinicznych i należy do największych badań przeprowadzonych z chorymi na RGK, trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski z powodu problemów związanych z protokołem [65]. Oto one:

- Trzy próby kliniczne wzięte do analizy miały różne liczby chorych; 80% pacjentów poddanych zostało RP w próbie 23, a 13% w próbie 25. Co więcej, czas leczenia wyniósł 2 lata w próbie 23, a w próbach 24 i 25 był wydłużony do czasu progresji.
- Korzyść w OS stwierdzona w grupie radioterapii była głównie spowodowana poprawą oddechową lub sercowo-naczyniową, a nie korzyścią w przeżyciu swoistym dla raka, co odróżnia badania od innych badań z agonistami LHRH [66].
- Próba EPCP ma małą moc statystyczną, jeżeli chodzi o chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem, w porównaniu z ukierunkowanymi badaniami, które przeprowadzili Bolla [67] czy Pilepich [68].

- Bezpośrednia analiza protokołu ujawniła różne wyniki, takie jak prezentowane w próbie 23 (80% RP, 19% radioterapia) [69]. Przy medianie obserwacji 7,7 lat nie odnotowano korzyści w PFS (HR 1,00; 95% CI: 0,84–1,19; p = 0,991). Podobnie nie różniło się OS. Nawet przy przegrupowaniu biorąc pod uwagę stadium choroby nie uwidoczniiono korzyści w PFS.
- Korzyść w przeżyciu musi być zrównoważona przez bardzo wydłużone (przeważnie stałe) stosowanie bikalutamidu w połączeniu z radioterapią w odróżnieniu do bardziej ograniczonego stosowania agonistów (6 miesięcy do 3 lat w większości badań).
- Chociaż wykazano korzyść w poprawie QoL, w rzeczywistości nie może być ona uznana, ponieważ żadna z prób EPCP nie stosowała regularnych, zatwierdzonych kwestionariuszy QoL. Jedyne dane dotyczące oceny QoL pochodzą ze swoistych kwestionariuszy i badania przeprowadzone zostały na ograniczonej liczbie chorych. Obserwowana korzyść była istotna tylko w wydolności fizycznej i zainteresowaniu seksualnym (nie funkcji!). Dla wszystkich innych aspektów QoL (dobre samopoczucie, żywotność, funkcje społeczne, ból, ograniczenie aktywności i przebywanie w łóżku) nie odnotowano różnic w porównaniu z kastracją [70]. Przy podawaniu bikalutamidu ważne są również problemy z skutkami, ponieważ u 16,4% chorych mogą prowadzić do zaprzestania leczenia [71].

Brak danych oznacza, że wiele kwestii dotyczących bikalutamidu jest nadal spornych, takich jak praktyczne postępowanie przy progresji u chorego leczonego bikalutamidem. Co więcej, widoczna jest wyraźna tendencja (nawet jeśli nieistotna statystycznie) sugerująca zmniejszenie OS w zlokalizowanym raku stercza. WW jest wyraźnym argumentem przeciwko stosowaniu bikalutamidu w podobnych sytuacjach [63]. Mechanizm tego pozostaje niejasny.

Wnioski dotyczące stosowania bikalutamidu w pierwotnym i adjuwantowym leczeniu:

- Metoda leczenia wysokimi dawkami bikalutamidu pojawiła się jako alternatywa kastracji u chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą (M0), jeśli celem jest PFS, i u szczególnie wybranych dobrze poinformowanych chorych z rakiem w stadium M1 z niskim PSA [72].
- Bikalutamid nie powinien być stosowany u chorych z RGK ograniczonym do narządu.
- Spodziewana korzyść w QoL podczas stosowania bikalutamidu w porównaniu z kastracją nie została udowodniona.
- Korzyść w przeżyciu obserwowana przy adjuwantowym stosowaniu po radioterapii w miejscowo zaawansowanym RGK powinna być przyjmowana z ostrożnością, ponieważ próby EPCP nie mają mocy statystycznej prób wykonanych z agonistami LHRH.
- Brak jakiegokolwiek bezpośredniego porównania zarówno między bikalutamidem, jak i agonistami LHRH w połączeniu z radioterapią prowadzi do znacznego ograniczenia jakichkolwiek zaleceń, które powinny być oparte na wynikach niekwestionowanych prób klinicznych, które głównie dotyczą analogów.

Działania niepożądane bikalutamidu

Niefarmakologicznymi działaniami niepożądanymi bikalutamidu są głównie ginekomastia (70%) i ból piersi (68%), które mogą być ograniczone przez podanie antyestrogenów [73–75], profilaktyczną radioterapię [76], leczenie chirurgiczną mastektomią lub napromienianiem [77]. Jednakże bikalutamid zapewnia znacznie lepszą ochronę kości w porównaniu z analogami LHRH i prawdopodobnie antagonistami LHRH [78, 79].

12.7. Leczenie skojarzone

12.7.1. Całkowita blokada androgenowa (CAB)

Pomimo że kastracja obniża poziom testosteronu o 95%, to wewnątrzsterczowa stymulacja androgenowa utrzymuje się poprzez przemianę krążących androgenów pochodzenia nadnerczowego do DHT wewnątrz komórek stercza. Działanie tych androgenów nadnerczowych może zostać zablokowane przez dodanie antyandrogeny do chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji, w tzw. całkowitej (maksymalnej, kompletnej) blokadzie androgenowej (CAB).

Wiele badań porównujących CAB z monoterapią dostarczyło sprzecznych wyników [80]. Według najnowszych dokładnych przeglądów piśmiennictwa i metaanaliz, po okresie obserwacji 5 lat, CAB wydaje się zapewniać niewielką korzyść w przeżyciu (<5%) w porównaniu z monoterapią [81–85] (poziom dowodu: 1a). Jednakże niektóre szeroko zakrojone badania miały nieprawidłowości metodologiczne [86]. Pozostaje kwestią sporną,

czy ta niewielka korzyść, jeśli istnieje, może mieć znaczenie w codziennej praktyce klinicznej, ponieważ korzyść w przeżyciu wydaje się być ograniczona do chorych przyjmujących niesteroidowe antyandrogeny [87] i tylko po okresie obserwacji 5 lat.

Jelitowe, oczne i hematologiczne działania niepożądane są bardziej nasilone w CAB. Zastosowanie u chorych analogów LHRH i niesteroidowych antyandrogenów zapewnia najwyższą jakość podczas przeżycia, należy jednak pamiętać, że wzrost kosztów wynosi ponad 1 milion dolarów USA na rok poprawy życia przy CAB w porównaniu z samą orchiektomią.

12.7.2. Minimalna blokada androgenowa (lub obwodowa blokada androgenowa)

Minimalną blokadą androgenową nazywamy stosowanie finasterydu w połączeniu z niesteroidowym antyandrogenem. Finasteryd obniża wewnątrzstercowy poziom DHT poprzez hamowanie 5 α -reduktazy, podczas gdy antyandrogen współzawodniczy z miejscem wiązania pozostałego DHT do jego receptora. Umożliwia to utrzymanie poziomu testosteronu w granicach normy celem zapewnienia akceptowalnych funkcji seksualnych i poprawnej QoL.

Liczne badania II fazy [88–92] oceniły podawanie finasterydu i flutamidu stosowanych razem lub sekwencyjnie, przez odsetek odpowiedzi PSA u chorych z zaawansowanym lub nawrotowym biochemicznie RGK. Pomimo małej grupy i krótkiego czasu obserwacji, prawie u wszystkich pacjentów uzyskano istotny spadek poziomu PSA (do 96% w porównaniu z poziomem wyjściowym). W długoterminowej obserwacji jednego badania opisywane były silniejsze punkty końcowe, w tym przeżycie wolne od wznowy po kastracji (mediana 37 miesięcy), przeżycie wolne od RGK niezależnego od androgenów (mediana 48,6 miesięcy) i OS (65% po 5 latach). Wyniki te wskazują, że leczenie skojarzone było w stanie spowodować ponad 4-letni okres hormonozależności [93]. We wszystkich tych badaniach funkcje seksualne były zachowane u 55–86% badanych mężczyzn.

Na podstawie wstępnych obserwacji można stwierdzić, że minimalna blokada androgenowa jest atrakcyjną opcją w postępowaniu z chorymi, dla których jakość życia jest najważniejsza. Jednakże, oczekując na wyniki obserwacji i większe badania z grupą kontrolną, leczenie to powinno być uznawane za eksperymentalne.

12.7.3. ADT przerywana a ADT stała

Długotrwała CAB, powodująca apoptozę komórek stercza, z nieznanymi powodów nie jest w stanie wyeliminować całej populacji komórek nowotworowych. Zatem, po zmiennym okresie (średnio 24 miesięcy), rak nieuchronnie pojawia się ponownie, charakteryzując się niezależnym od androgenów wzrostem. Dane doświadczalne wskazują, że niezależna od androgenów progresja może zaczynać się wcześniej po zastosowaniu terapii hormonalnej, zbiegając się z zaprzestaniem indukowanego androgenami różnicowania komórek macierzystych [94]. Sugerowano zatem, że zaprzestanie blokady androgenowej przed rozwojem komórek niezależnych od androgenów oznaczałoby, iż każdy następczy wzrost nowotworu byłby zatrzymany wyłącznie przez proliferację zależnych od androgenów komórek macierzystych. Komórki macierzyste powinny być więc ponownie podatne po wycofaniu androgenów. Zatem przerywana blokada androgenowa (IAD) opóźniłaby pojawienie się klonów komórek niezależnych od androgenów.

Inną możliwą korzyścią płynącą z zastosowania IAD byłoby zachowanie QoL w okresach bez leczenia i przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów leczenia.

Wyniki badań II fazy

Opublikowano ostatnio dokładny przegląd piśmiennictwa [95]. W przeglądzie tym przedstawiono liczne badania II fazy, w których stwierdzono możliwość stosowania IAB w raku z przerzutami lub wznowie biochemicznej raka stercza [95]. Odsetek odpowiedzi PSA, jak i poprawa objawów były podobne do tych obserwowanych w CAB. Jednak badania te oceniały bardzo heterogenną grupę chorych i stosowały różne wartości poziomów PSA przy podejmowaniu decyzji o kastracji.

Rozważając najważniejsze wyniki należy pamiętać, że:

- większość chorych była leczona agonistami LHRH z lub bez antyandrogeny;
- długość cykli bez leczenia była w miarę stała;
- przywrócenie poziomu testosteronu następowało często podczas pierwszego cyklu, ale miało tendencję do obniżania się podczas następnych cykli;

- pierwsze pojawienie się wczesnego stanu oporności było rzadkie;
- pacjenci akceptowali i dobrze znosili takie postępowanie, a niekiedy odnotowano poprawę QoL, szczególnie jeżeli chodzi o funkcje seksualne.

Wyniki te wskazują na potencjalne korzyści z zastosowania IAD. Randomizowane badania są niezbędne celem wyjaśnienia potencjalnych korzyści w przeżyciu sugerowanym w badaniach na modelach zwierzęcych.

Badania randomizowane

Łącznie rozpoczętych jest osiem randomizowanych badań klinicznych, ale wyniki tylko niektórych zostały opublikowane. Większość badań oceniała mieszane populacje chorych, tzn. zarówno z rakiem miejscowo zaawansowanym, jak i z przerzutami. Jedynie trzy badania włączyły tylko chorych z przerzutami, a dwa tylko chorych ze wznową nowotworu. Największe dwa badania oceniły ponad 1300 pacjentów każde. Pierwsze obejmowało tylko chorych z przerzutami (SWOG 9346), a drugie tylko chorych ze wznową po radioterapii (SWOG JPR7).

Krótkie podsumowanie najważniejszych opublikowanych wyników z tych badań przedstawia się następująco:

- Próba 9346 South West Oncology Group (SWOG) losowo objęła 1134 chorych z RGK w stadium T2 do przerywanej lub ciągłej ADT po 7-miesięcznej ADT ze zmniejszeniem PSA <4 ng/ml. Wstępne wyniki wykazały, że nie ma istotnych różnic w przeżyciu między obiema leczonymi grupami [96]. Istotnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia było obniżenie poziomu PSA <0,2 ng/ml, <4 ng/ml i >4 ng/ml, które wyniosło odpowiednio 13 miesięcy, 44 miesiące i 75 miesięcy.
- W innym badaniu 75 chorych zakwalifikowano do IAD po 9 miesiącach leczenia ADT, pod warunkiem, że uzyskali PSA <4 ng/ml lub przynajmniej 90% obniżenia poziomu przed leczeniem [97]. Leczenie ADT prowadzone przez 9 miesięcy powtarzano jedynie wówczas, gdy wartość PSA wzrosła >20 ng/ml. 86% mężczyzn żyło średnio 134 miesiące, z medianą przeżycia 95 miesięcy licząc od początkowego cyklu ADT. Po 5 latach uzyskano odpowiednio 100% i 70% przeżycia u chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą i przerzutami.
- W podobnej grupie chorych, stosując całkiem podobny protokół, nie obserwowano różnic w OS ani w PFS między grupami IAD i CAB u 173 losowo dobranych chorych [98], po medianie obserwacji 47 miesięcy. Korzyści w QoL nie zaobserwowano w żadnej grupie.
- Podobny brak różnic w OS był obserwowany przy stosowaniu CPA w innym badaniu randomizowanym w grupie 366 chorych [99], przy medianie obserwacji 66 miesięcy.
- Dostępne jest tylko jedno badanie oceniające leczenie wznowy miejscowej, ma ono małą moc statystyczną i krótki okres obserwacji. Również w nim nie odnotowano różnic w PFS [100].

Mieszane populacje

Podobne ogólne wyniki obserwowano w próbach klinicznych opartych na mieszanych populacjach pacjentów. Opublikowano prospektywne, randomizowane badanie wieloośrodkowe (n = 68) o średnim okresie obserwacji 31 miesięcy [101]. W grupie leczonej IAD mediana długości cyklu wyniosła 9,5 miesiąca, a mediana procentowego czasu bez leczenia 59,5%. Mediana 3-letniego odsetka progresji była istotnie niższa w grupie IAD (7%) w porównaniu z grupą CAD (38,9%), sugerując, że IAD utrzymuje stan zależności od androgenów zaawansowanego raka stercza przynajmniej tak długo jak CAD.

W prospektywnym badaniu, które objęło 478 chorych z chorobą w stadium M1 (40%) lub N+ (N1–N3) [102], 335 pacjentów zostało losowo dobranych do grupy IAD po 6-miesięcznej CAB, jeśli PSA zmniejszyło się <4 ng/ml lub zmniejszyło się >90%. Średnia wyjściowa wartość PSA wyniosła 158 ng/ml w grupie leczonej IAD i 139 ng/ml w grupie leczonej CAB. W grupie IAD leczenie było wznawiane, jeśli PSA wzrastało >10 ng/ml i wstrzymywane, jeżeli obniżyło się <4 ng/ml. Jednakże po medianie obserwacji 50,5 miesięcy nie zaobserwowano różnic w medianie PFS (16,6 miesięcy w grupie IAD względem 11,5 miesiąca w grupie CAB, p = 0,17) ani w całej populacji, ani w podgrupach N+ czy M1. W grupie IAD 88% chorych pozostało bez leczenia przez ponad 50% czasu, a poziom testosteronu uległ u nich normalizacji po średnio 70 dniach od zaprzestania leczenia.

Wyniki badania SEUG

Największym dotychczasowym badaniem (n = 786) z opublikowanymi wynikami było badanie przeprowadzone przez South European Urooncological Group (SEUG) [103]. Po 3-miesięcznym leczeniu (CPA przez 2 tygodnie,

a następnie przez miesiąc LHRH + CPA) pacjenci z PSA <4 ng/ml lub obniżeniem >80% byli losowo przypisani do IAD lub CAB. W grupie leczonej IAD leczenie było wznawiane przy nadirze PSA (<4 ng/ml lub powyżej) i pojawieniu się objawów, albo PSA >10 ng/ml lub 20 ng/ml bądź jeśli wzrost PSA wynosił $\geq 20\%$ ponad nadir. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji. Przy medianie obserwacji 51 miesięcy nie odnotowano różnic ani w czasie do wystąpienia progresji (HR 0,81; p = 0,11), ani w OS (HR 0,99). Obecność przerzutów i poziom PSA w chwili randomizacji były związane ze swoistymi odsetkami zgonów.

Nie obserwowano całkowitej korzyści w QoL, z wyjątkiem częstych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych CAB. Zauważono jednak wyraźną poprawę funkcji seksualnych w grupie IAD w porównaniu z grupą CAB (28% seksualnie aktywnych vs 10% po 15 miesiącach od randomizacji).

Alternatywny schemat IAD

Ostatnio opublikowano randomizowane badanie (n = 129) proponujące alternatywny schemat IAD zawierający ustalone 6-miesięczne okresy leczenia (CAB) i nadzoru [104]. Zmiana poziomu PSA nie była wskazaniem do leczenia w heterogennej populacji. Po średnim okresie obserwacji 44,8 miesięcy nie odnotowano różnic w OS, przeżyciu swoistym dla nowotworu czy PFS. QoL także nie wykazywało różnic między grupami, z wyjątkiem tego, że leki przeciwbólowe były częściej stosowane w grupie IAD, a zdolność do uzyskania i utrzymania wzrodu była lepsza w grupie IAD.

Inne korzyści z IAD

Przerywana blokada androgenowa nie wiąże się z przedłużonym stanem wrażliwości na hormony czy wzrostem OS. Ta metoda jest dobrze akceptowana przez chorych, urologów i onkologów. Pomimo że korzyść w QoL jest mniejsza niż sądzono lub w ogóle nie występuje, z wyjątkiem jednego badania [99], IAD jest lepiej tolerowana i niekiedy wykazuje poprawę funkcji seksualnej [102, 103]. Inne długoterminowe korzyści, które nie zostały wyraźnie udowodnione, to ochrona kości [105], zmiana funkcji poznawczych i nastroju [106], czy przeciwdziałanie rozwojowi zespołu metabolicznemu. W większości badań obserwowano powrót poziomu testosteronu do wartości prawidłowych [95], co prowadzi do przerwania kastracji (nie tylko przerwania leczenia).

Optymalna wartość progowa zaprzestania i kontynuowania ADT

Optymalna wartość progowa, przy której ADT musi zostać przerwana lub wznowiona, oparta jest na doświadczeniu [95]. Nie określono, którzy chorzy są najlepszymi kandydatami do IAD [95, 107, 108], są to prawdopodobnie pacjenci z miejscowo zaawansowaną lub nawrotową chorobą, pod warunkiem, że uzyskana została pełna odpowiedź (patrz niżej). Pomimo tego, kilka aspektów jest pewnych [95, 109]:

- IAD opiera się na przerywanej kastracji. Zatem tylko leki prowadzące do kastracji powinny być rozważane w IAD.
- Nie jest jasne, czy agonści LHRH mogą być stosowane w monoterapii, ponieważ wyniki opublikowane opierają się na CAB. Antagonista LHRH może być wartościową alternatywą, pod warunkiem, że uzyskane zostaną pewne wyniki w badaniach randomizowanych.
- Wyjściowy (indukcyjny) cykl powinien trwać od 6 do 9 miesięcy, w przeciwnym razie powrót poziomu testosteronu do prawidłowych wartości jest mało prawdopodobny.
- Leczenie powinno zostać wstrzymane tylko wówczas jeśli pacjent spełnia wszystkie z następujących kryteriów:
 - jest dobrze poinformowany i współpracujący;
 - bez cech klinicznej progresji, tzn. pewna odpowiedź PSA, empirycznie zdefiniowana jako PSA <4 ng/ml w chorobie przerzutowej lub 0,5 ng/ml w nawrocie choroby.
- Ścisła obserwacja musi być wdrożona, jak tylko leczenie zostanie zaprzestane, z badaniem klinicznym co 3–6 miesięcy (im bardziej zaawansowana choroba, tym częstsza obserwacja). PSA powinno być oznaczane przez to samo laboratorium, zapewniając standaryzację oznaczenia.
- Leczenie jest wznawiane, kiedy chory osiągnie albo kliniczną progresję, albo wartość PSA powyżej 10–15 ng/ml w chorobie z przerzutami [107].
- Takie samo leczenie jest stosowane co najmniej przez 3–6 miesięcy.
- Następne cykle leczenia oparte są na tych samych zasadach, aż do pierwszych oznak stanu hormonooporności.

Podsumowując, IAD jest obecnie szeroko oferowaną metodą chorym z RGK w różnych układach klinicznych, a jej status nie powinien już być uważany za eksperymentalny (poziom dowodu: 2).

Przedłużenie okresów bez leczenia w IAD

Ostatnio podjęto próby wydłużenia okresów bez leczenia w IAD. Chociaż manipulacje hormonalne z użyciem finasterydu [110] były proponowane, to finasteryd nigdy nie był oceniany w badaniach randomizowanych, a jego zastosowanie w RGK było ostatnio kwestionowane [111]. Zamiast niego oceniano niehormonalne związki, takie jak inhibitory COX-2 lub leki antynaczyniowe.

Pierwsza, wstępna próba kliniczna [112] oparta była na 44 chorych ze wznową po leczeniu operacyjnym, którzy zostali losowo skierowani do przerywanej terapii tylko bikalutamidem lub etoricoxibem w okresach bez leczenia. Podczas obserwacji 62 tygodni (mediana) etoricoxib wykazywał wyraźną przewagę w wydłużaniu okresów bez leczenia. Drugie, bardziej dokładne badanie [113] losowo przypisało 159 chorych ze wznową po leczeniu miejscowym do dwóch grup leczniczych: antagonistą LHRH przez 6 miesięcy z następczym placebo lub talidomidem w dawce 200 mg na dzień. Kiedy dochodziło do progresji PSA, przeprowadzano przejście do innej grupy leczenia, stosując ten sam schemat. Wyraźnie wydłużony czas do progresji PSA uzyskano w grupie z talidomidem: odnotowano nieznaczącą statystycznie różnicę podczas pierwszej tury (15 vs 9,6 miesięcy), ale bardzo istotną statystycznie różnicę po przejściu do innego programu leczenia (17,1 vs 6,6 miesięcy, $p = 0,0002$). Wynik ten nie wiązał się z żadnym wpływem hormonalnym, oceniając na podstawie czasu potrzebnego do normalizacji poziomu testosteronu po odstawieniu antagonisty LHRH. Dalsze szeroko zakrojone badania zagwarantują *proof of principle*, ponieważ talidomid, nawet z akceptowalną tolerancją, wymagał zmniejszenia dawki u 47% chorych.

12.7.4. ADT natychmiastowa a ADT odroczone

Nadal istnieje wątpliwość co do najbardziej odpowiedniego czasu włączenia leczenia hormonalnego u chorych z zaawansowanym rakiem stercza. Czy ADT powinna być podawana natychmiast po rozpoznaniu miejscowo zaawansowanej i bezobjawowej choroby z przerzutami, czy też powinno zalecać się jej odroczenie aż do pojawienia się objawów klinicznej progresji (zostało to częściowo omówione w rozdziale 8.3).

Wątpliwość, czy natychmiastowe leczenie ADT ma pozytywny wpływ na przeżycie i QoL powstała, ponieważ brak jest prawidłowo przeprowadzonych, randomizowanych badań kontrolowanych. Wiele z tych badań jest nieprawidłowych metodologicznie z powodu niewielkiej grupy chorych i małej mocy statystycznej, heterogeniczności włączonych chorych z zaawansowanym RGK (tzn. miejscowo zaawansowany, stadium choroby węzłowej i przerzutowej), różnorodnością w leczeniu hormonalnym i schematach obserwacji oraz stosowanych metodach.

Pamiętając o tych wszystkich ograniczeniach, dowód za natychmiastową czy odroczonej ADT uzyskano na podstawie trzech dokładnych przeglądów piśmiennictwa (z których jeden jest metaanalizą). Raport Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) wskazywał na prawdopodobną korzyść w przeżyciu przy wcześnie zastosowanej ADT w pojedynczych badaniach, gdzie leczenie hormonalne było leczeniem I rzutu, podczas gdy łączna analiza nie wykazała znaczącej korzyści. Co więcej, blokada androgenowa okazała się najlepszym leczeniem jeśli chodzi o analizę koszty – efektywność, pod warunkiem, że rozpoczyna się ją u chorych z objawami choroby przerzutowej [81, 114].

Przegląd Cochrane Library wyodrębnił 4 dobrej jakości, randomizowane badania kontrolowane, tzn. badania I i II fazy VACURG [10, 11], badanie MRC [115] i badanie 7887 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [116] – wszystkie wykonane przed erą PSA. Badania objęły chorych z zaawansowanym RGK, którzy otrzymali wczesną lub odroczonej ADT, albo jako pierwotne, albo jako adjuwantowe leczenie po RP (ale nie po radioterapii). Według analizy, wczesna blokada androgenowa znacząco zmniejszała progresję choroby i odsetek powikłań z powodu samej progresji. Nie poprawiała jednak przeżycia swoistego dla raka i zapewniła stosunkowo niewielką korzyść w OS, z całkowitym zmniejszeniem ryzyka do 5,5% po 10 latach [117].

Od 2002 roku poziom dowodu 1, zalecający natychmiastowe stosowanie ADT u każdego chorego z pN+ po RP był kwestionowany z powodu wielu przyczyn. Niektóre zostały przedstawione w innym miejscu (patrz rozdział 9.7), takie jak wpływ na mikrowęzłowe przerzuty w pojedynczym węźle [118], które różnią się od masywnego zajęcia węzłów chłonnych opisywanego w próbie klinicznej Messing [116]. Ostatnio analiza 719 chorych z bazy danych SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, część US National Cancer Institute) zakwestionowała rzeczywisty wpływ natychmiastowej ADT u chorych pN+ po RP [119].

W erze PSA badanie 30891 EORTC [120] przedstawiło podobne wyniki, to jest niewielką korzyść w OS, ale bez korzyści w CSS. Co więcej, tylko młodzi pacjenci z wysokim PSA mogą odnieść zdecydowaną korzyść.

Na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa opublikowano ostatnio wytyczne ASCO dotyczące pierwotnego leczenia hormonalnego wrażliwego na androgeny, przerzutowego, nawrotowego lub progresywnego RGK, w których stwierdzono, że nie można podać zaleceń, kiedy rozpoczynać terapię hormonalną w zaawansowanym objawowym RGK zanim będą dostępne badania stosujące nowoczesne testy diagnostyczne i biochemiczne oraz wystandaryzowane schematy obserwacji [72].

Na podstawie opublikowanych metaanaliz można powiedzieć, że leczenie wydaje się być najlepsze w kontekście koszty – efektywność, kiedy rozpoczyna się je po wystąpieniu objawów. Z analiz wynika, iż stosowanie monoterapii antyandrogenowej nie daje korzyści w przeżyciu u mężczyzn ze zlokalizowanym RGK leczonych nieradykalnie, a jej wpływ jest nadal kwestionowany po radioterapii z pól zewnętrznych. Zostało to dokładnie opisane wcześniej w kontekście badań EPCP (patrz rozdział 12.6.2.3).

W przypadku bezobjawowych chorych z miejscowo lub regionalnie zaawansowanym RGK, którzy zostali poddani radioterapii, liczne randomizowane badania kontrolne dostarczyły dobrych dowodów na to, że towarzysząca i/lub adjuwantowa terapia hormonalna zapewnia dłuższy czas do progresji choroby i/lub dłuższe OS niż sama radioterapia z następczą blokadą androgenową w chwili progresji [121–124] (poziom dowodu: 1b).

12.8. Wskazania do leczenia hormonalnego

Listę wskazań do leczenia hormonalnego zawiera tabela 18.

Tab. 18. Wskazania do leczenia hormonalnego

Leczenie hormonalne Wskazania do kastracji	Korzyści	LE
Objawowi chorzy w stadium M1	Leczy paliatywnie objawy i zmniejsza ryzyko potencjalnych następstw choroby zaawansowanej (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, przeszkoda cewkowa, przerzuty poza układem kostnym).	1
	Jest to standard leczenia i powinien być uważany za poziom 1 dowodu naukowego, nawet bez kontrolowanych badań randomizowanych.	1
Bezobjawowi pacjenci w stadium M1	Natychmiastowa kastracja, by opóźnić progresję do stadium objawowego i zapobiec poważnym powikłaniom związanym z progresją choroby [115].	1b
	Aktywna obserwacja kliniczna może być opcją u poinformowanych chorych, jeśli głównym celem jest przeżycie.	3
N+	Natychmiastowa kastracja celem wydłużenia PFS, a nawet OS [116].	1b
	Kwestionowana w przypadkach pojedynczych mikroprzerzutów po rozszerzonej limfadenektomii i prostatektomii radykalnej [125].	3
Miejscowo zaawansowany M0	Kastracja celem poprawy przeżycia wolnego od raka.	1b
• Pacjenci z miejscowo zaawansowaną chorobą, u których wdrożono radioterapię	Wysokie ryzyko wg d'Amico: skojarzona i przedłużona ADT	1
	Średnie ryzyko wg d'Amico	1b
	– jeśli radioterapia niskiej dawki (<75 Gy): 6 miesięcy ADT – jeśli radioterapia wysokiej dawki (>75 Gy): ADT wątpliwe	2
• Pacjenci z miejscowo zaawansowaną chorobą, nienadający się do radykalnego leczenia miejscowego	Ograniczona poprawa OS, niezwiązana z poprawą CSS [120]	1
Antyandrogeny		
Krótkotrwałe podawanie	Celem zmniejszenia ryzyka zjawiska <i>flare-up</i> u chorych z zaawansowaną chorobą przerzutową, którzy otrzymują agonistę LHRH [126, 127].	1b
Niesteroidowe antyandrogeny w monoterapii	Pierwotna monoterapia jako alternatywa dla kastracji u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza (T3–T4, dowolne N lub każde T).	2
	Nie ma miejsca dla monoterapii w chorobie ograniczonej do narządu	
	Połączenie z radioterapią: obecnie nie są możliwe jasne zalecenia W połączeniu z prostatektomią radykalną: jak dotąd nie ma miejsca dla leczenia adjuwantowego	

LE = poziom dowodu naukowego

12.9. Przeciwwskazania do różnych terapii

Listę przeciwwskazań do różnych rodzajów leczenia zawiera tabela 19.

Tab. 19. Przeciwwskazania do różnych terapii

Terapia	Przeciwwskazania
Obustronna orchiektomia	Psychologiczna niechęć pacjenta do poddania się chirurgicznej kastracji
Estrogeny	Znane choroby sercowo-naczyniowe
Agoniści LHRH	Przerzutowa choroba z wysokim ryzykiem klinicznym zjawiska <i>flare-up</i>
Antyandrogeny	Pierwotne leczenie RGK ograniczonego do narządu

12.10. Wyniki

Wyniki zależą od stadium i stopnia złośliwości histopatologicznej choroby w chwili rozpoznania.

W przypadkach M1 mediana OS wahała się od 28 do 53 miesięcy [81]; tylko 7% chorych z rakiem z przerzutami leczonych hormonalnie przeżyło 10 lat i dłużej [128]. Przeżycie jest prawdopodobnie zależne od poziomu PSA w chwili rozpoznania stopnia złośliwości w Gl.s., wielkości ognisk przerzutowych i obecności objawów kostnych.

W miejscowo zaawansowanym raku stercza M0 mediana OS często przekracza 10 lat [82].

12.11. Działania niepożądane, QoL i koszt leczenia hormonalnego

Liczne objawy uboczne długoterminowej ADT są znane od lat. Niektóre mogą mieć negatywny wpływ na QoL, szczególnie u młodych mężczyzn, podczas gdy inne mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka poważnych problemów zdrowotnych związanych z procesami starzenia. Wielu chorych z RGK, u których istnieją wskazania do długoterminowej ADT, jest nadal młodych i fizycznie oraz seksualnie aktywnych. Jakość życia jest kwestią nadrzędnej wagi przy rozważaniu różnych opcji leczenia hormonalnego. Zatem, u wybranych chorych, monoterapia niesteroidowym antyandrogenem (np. bikalutamidem) staje się coraz bardziej popularna, ponieważ utrzymuje prawidłowe (lub wyższe) poziomy testosteronu w surowicy i ma dobry profil tolerancji.

12.11.1. Funkcje seksualne

Utrata libido i zaburzenia wzdru są dobrze poznanymi działaniami niepożądanymi leczenia hormonalnego. Postępowanie w przypadku zaburzeń wzdru nie różni się od innych przypadków.

12.11.2. Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca są prawdopodobnie najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi ADT. Występują 3 miesiące po rozpoczęciu ADT, utrzymują się długotrwale u większości chorych i mają duży wpływ na QoL [129]. Leczenie polega na podawaniu leków hormonalnych i przeciwdepresyjnych.

12.11.2.1. Leczenie hormonalne

Modulatory receptorów estrogenowych lub niskie dawki terapii estrogenowej, np. DES w dawce 0,5–1 mg/dzień obniżają częstość i nasilenie uderzeń gorąca. Obie możliwości leczenia niosą ze sobą ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [130]. Fitoestrogeny sojowe wykazały się skutecznością w leczeniu uderzeń gorąca u pacjentek z rakiem piersi [131], ale nie były badane u mężczyzn. Leczenie oparte na progesteronie, takie jak octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu i CPA także wykazywało skuteczność, z poprawą u 80% chorych po stosowaniu CPA [132] lub chlormadinonu [133].

12.11.2.2. Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne mogą wykazywać pewną skuteczność. Wenlafaksyna (nieswoisty selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) wykazywała skuteczność u chorych z rakiem piersi, a selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, sertralina, wydaje się być skuteczny u mężczyzn z rakiem stercza [134]. Ostatnio badanie randomizowane (n = 919) porównało trzy leki pod kątem ich efektywności: wenlafaksynę w dawce 75 mg/dzień, medroksyprogesteron w dawce 20 mg/dzień oraz CPA w dawce 100 mg/dzień [135]. Po 6 miesiącach LHRH tylko 311 mężczyzn miało znaczne uderzenia gorąca i zostało losowo przypisanych do grup leczniczych. Wenlafaksyna była zdecydowanie gorsza w porównaniu ze środkami hormonalnymi, które wykazywały podobną skuteczność.

Oceniano też inne związki, w tym klonidynę i weralipryd, a nawet akupunkturę [136]. Przy efekcie placebo występującym u 30% chorych [137] niewiele sposobów leczenia zostało zatwierdzonych do leczenia uderzeń gorąca u mężczyzn z RGK, ponieważ brak jest szeroko zakrojonych, randomizowanych badań.

12.11.3. Inne ogólne działania niepożądane ADT

Ostatnio opisano inne działania niepożądane wymagające zwiększonej uwagi, w tym zaburzenia kostne, otyłość i sarkopenię, zaburzenia lipidowe i insulinooporność, zespół metaboliczny, cukrzycę oraz choroby sercowo-naczyniowe [138].

12.11.3.1. Złamania kości niewywołane przerzutami nowotworowymi

Blokada androgenowa zwiększa ryzyko złamań kości niezwiązanych z zajęciem kości przez ogniska przerzutów, a będących efektem zwiększonego obrotu kostnego i zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD) w sposób zależny od czasu. Prowadzi to do wzrostu ryzyka złamań o 45% [139]. Jest to ważne działanie niepożądane, ponieważ złamania kości biodrowej u mężczyzn wiążą się ze znacznym ryzykiem śmierci [140]. Zwiększona liczba ćwiczeń i suplementacja wapnia mają działanie ochronne.

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany takie jak pamidronian, alendronian lub kwas zoledronowy zwiększają BMD w kości biodrowej i kręgosłupie o 7% w ciągu jednego roku. Optymalny schemat stosowania kwasu zoledronowego nie jest jasny. Jedno z badań zaleca podawanie go co 3 tygodnie [141], podczas gdy w innym uzyskano podobne wyniki przy iniekcjach stosowanych raz na rok [142]. Optymalny schemat jest bardzo ważny, ponieważ istnieje ryzyko martwicy żuchwy, które może zależeć zarówno od czasu, jak i dawki stosowanego leku [143].

Wyjściowe BMD może być przydatne do wyboru odpowiedniego schematu [144]. Wstrzyknięcia co 3 miesiące mogą być stosowane w przypadku chorych z osteoporozą, którym iniekcja raz do roku prawdopodobnie nie zapewni wystarczającej ochrony.

Podobnie obserwowano w raku piersi, istotną korzyść jeśli chodzi o OS stwierdzono w przypadku stosowania bisfosfonianów w RGK, zwłaszcza doustnego leku pierwszej generacji, klodronianu, w porównaniu z placebo. Po co najmniej 10 latach obserwacji stwierdzono całkowity 8% wzrost w OS po 8 latach w grupie leczonej klodronianem, która miała OS 22% vs 14% w grupie placebo [145]. Korzyść jeśli chodzi o OS widoczna była tylko w stadium M1, ale nie w MO. Wyniki ponownie zwróciły uwagę na wpływ terapii celowanej na kości i potrzebę dalszych badań klinicznych, takich jak próba Zeus, z zastosowaniem bisfosfonianów nowszej generacji.

Denosumab

W 2009 roku nastąpił olbrzymi postęp w ochronie kości wraz z wprowadzeniem denosumabu, ludzkiego monoklonalnego przeciwciała przeciwko RANKL, który jest kluczowym mediatorem funkcji osteoklastów, ich aktywacji i przeżycia. 1468 mężczyzn z RGK bez przerzutów, otrzymujących ADT, zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej denosumab w dawce 60 mg s.c. co 6 miesięcy lub do grupy otrzymującej placebo [146]. Pierwszorzędownym punktem końcowym była procentowa zmiana w BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po 2 latach. Denosumab wiązał się z 5,6% wzrostem w lędźwiowej BMD w porównaniu z 1% spadku w grupie placebo. Odnotowano także znaczący wzrost w BMD w miednicy, szyjce kości udowej i dystalnej jednej trzeciej kości promieniowej. Złamania kręgosłupa były rzadsze w grupie leczonej denosumabem (1,5% względem 3,9% w grupie placebo, $p = 0,006$). Korzyść ta była niezależnie od wieku (< lub >70. roku życia), czasu i rodzaju ADT, wyjściowego BMD, masy ciała lub wyjściowego indeksu masy ciała (BMI) [144]. Korzyść niezwiązana była z jakąkolwiek toksycznością, ponieważ odsetek niepożądanych objawów był podobny w obu grupach, bez martwicy żuchwy lub opóźnionego gojenia się złamań kręgosłupa. Wprowadzenie tego leku może być więc przykładem istotnego postępu w ochronie kości.

Zmiany stylu życia

Przed rozpoczęciem długotrwałej ADT pacjenci powinni być zachęceni do wprowadzenia zmian w stylu życia, np. zwiększenia aktywności fizycznej, zaprzestania palenia, zmniejszenia spożycia alkoholu i normalizacji indeksu masy ciała (BMI). Dokładna ocena BMD powinna być wykonana w dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej przed rozpoczęciem długotrwałego ADT. Wyjściowe BMD (T-score powyżej 2,5 lub powyżej 1, jeśli występują inne czynniki ryzyka) wskazuje na wysokie ryzyko złamania, niezwiązanego z przerzutem raka do kości, wskazując potrzebę wczesnego zastosowania zapobiegawczej terapii bisfosfonianowej.

Otyłość i sarkopenia

Otyłość i sarkopenia są powszechne i często występują wcześniej, w pierwszym roku ADT. Obserwuje się wyjątkowy wzrost w tłuszczowej masie ciała o 10% i zmniejszenie się suchej masy mięśniowej o 3% [147]. Obie zmiany są związane ze zwiększonym ryzykiem złamań.

12.11.3.2. Poziom lipidów

Równie częste są zaburzenia lipidowe, które pojawiają się już w pierwszych 3 miesiącach leczenia [147]. Blokada androgenowa także zmniejsza odpowiedź tkanek na insulinę i zwiększa stężenie insuliny w surowicy na czczo [148], które jest markerem insulinooporności. Należy zalecać wykonywanie ćwiczeń fizycznych jako sposobu zapobiegawczego.

12.11.3.3. Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny wiąże się z niezależnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, często związanymi z insulinoopornością. Są to:

- obwód talii >102 cm,
- poziom trójglicerydów >1,7 mmol/l,
- ciśnienie krwi >130/80 mm Hg,
- poziom HDL < 1 mmol/l,
- poziom glukozy >6,1 mmol/l.

Częstość występowania zespołu metabolicznego jest wyższa w grupie chorych leczonych ADT w porównaniu z mężczyznami nieleczonymi [149].

12.11.3.4. Choroby sercowo-naczyniowe

Blokada androgenowa związana jest ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego i zawału serca opisanym w jednym z badań [150] oraz z 20% zwiększeniem ryzyka nowej choroby sercowo-naczyniowej po roku leczenia opisanym w innym badaniu [151]. Ostatnio analiza danych badania RTOG 92-02 potwierdziła wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [152], bez związku z czasem ADT. Jednakże obserwacje te były ostatnio mocno krytykowane, ponieważ nie wykazano zwiększonej śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w RTOG 8610 [153], EORTC 30891 [120] i EORTC 22863 [66].

Podsumowując, należy powiedzieć, że nawet jeśli 6 lub mniej miesięcy trwania ADT może wiązać się ze zwiększoną liczbą powikłań sercowo-naczyniowych, dane dotyczące śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie są zgodne. Zapobieganie jest związane z nieswoistymi środkami, takimi jak utrata masy ciała, zwiększenie ilości ćwiczeń fizycznych, lepsze odżywianie i zaprzestanie palenia papierosów.

12.12. Jakość życia (QoL)

Dane dotyczące jakości życia podczas leczenia hormonalnego są skąpe, z powodu braku mocnych dowodów. Jedyne szeroko zakrojone, prospektywne badanie randomizowane to badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z placebo w grupie kontrolnej, które objęło 739 chorych z RGK M1. Badanie porównało orchiektomię + flutamid z orchiektomią + placebo. QoL oceniano w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Terapia skojarzona była związana z niższą QoL, z istotnymi statystycznie różnicami w dwu parametrach QoL, to jest częstszymi biegunkami i gorszym funkcjonowaniem emocjonalnym, w porównaniu z tylko kastracją [154].

Prospektywne nierandomizowane badanie obserwacyjne oceniło 144 chorych z miejscowo zaawansowanym RGK lub wznową PSA po radykalnym leczeniu miejscowym. Wykazano, że pacjenci leczeni natychmiastową ADT (tzn. obustronna orchiektomia, agonista LHRH lub CAB) mieli niższą ogólną QoL (zwiększona męczliwość, zaburzenia emocjonalne, pogorszenie aktywności fizycznej) niż chorzy w grupie leczenia odroczonego [155] (poziom dowodu: 2a).

Retrospektywne, nierandomizowane badanie oceniło 431 chorych z RGK, którzy mieli wykonaną orchiektomię lub otrzymywali agonistów LHRH jako leczenie pierwszego rzutu w ciągu 12 miesięcy od pierwotnego rozpoznania. Badanie oceniało jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) po 12 miesiącach obserwacji. Mężczyźni otrzymujący agonistów LHRH zgłaszali częściej zamartwianie się, fizyczny dyskomfort i gorsze ogólne samopoczucie, a także rzadziej wierzyli, że zostali wyleczeni z choroby nowotworowej niż pacjenci poddani orchiektomii. Stadium zaawansowania w chwili rozpoznania nie miało istotnego, niezależnego wpływu na wynik zdrowia. Jednakże badaniu brakowało mocy statystycznej [156] (poziom dowodu: 2b).

Ostatnie małe badanie randomizowane kontrolne oceniało HRQoL chorych z zaawansowanym RGK, przydzielonych do grup leczonych leuproreliną, gosereliną, CPA lub bez leczenia po rocznym okresie obserwacji. Funkcje zarówno seksualne, jak i poznawcze znacznie obniżyły się u mężczyzn poddawanych wszystkim formom blokady androgenowej, podczas gdy zaburzenia emocjonalne znacznie się zmniejszyły w grupie CPA i bez leczenia [157] (poziom dowodu: 1b).

Przerywana blokada androgenowa może wiązać się z polepszeniem ogólnej QoL w związku z prawidłowym poziomem testosteronu podczas okresów bez leczenia. Jak do tej pory, wyniki te nie są jednoznaczne, ponieważ wykazują albo brak korzyści, albo tylko marginalną korzyść jeśli chodzi o QoL.

W przypadku agonistów LHRH, QoL była oceniana w uprzednio wspomnianych badaniach bicalutamidu w monoterapii. Stosowano swoisty kwestionariusz obejmujący 10 domen (zainteresowanie seksualne, funkcje seksualne, wydolność fizyczna, dobre samopoczucie, żywotność, funkcje społeczne, ograniczenie aktywności, ból, stałe przebywanie w łóżku i stan ogólnego zdrowia). Oddzielne analizy danych dla chorych z M0 i M1 wykonano po 12 miesiącach obserwacji. W obu grupach chorych bicalutamid wykazywał istotną przewagę nad kastracją w domenach wydolności fizycznej i zainteresowania seksualnego (nie funkcji seksualnej) [59] (poziom dowodu: 1b).

Dalsza analiza *post hoc* objęła tylko chorych z zainteresowaniem seksualnym w chwili rozpoczęcia badania. Ujawniła, że znacznie więcej chorych otrzymujących bicalutamid w dawce 150 mg/dzień utrzymało zainteresowanie seksem i odczuwało, że są nadal atrakcyjni seksualnie niż ci losowo przypisani do kastracji [157, 158].

Dane dotyczące QoL są także dostępne we wcześniejszej pracy Boccardo i wsp. [159], które potwierdzają wyniki dwóch większych łączonych prób klinicznych. Więcej mężczyzn w grupie z bicalutamidem niż w grupie kastracji zgłaszało zachowanie libido i zdolności do wzrodu.

Ostatnio przedstawiono małe prospektywne badanie randomizowane, które oceniło 103 chorych z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym RGK, otrzymujących bicalutamid w dawce 150 mg/dzień lub farmakologiczną kastrację. Oceniając w nim zmiany w BMD po 96 tygodniach leczenia wykazano, że utrzymuje się ono w przypadku terapii bicalutamidem [160] (poziom dowodu: 1b).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania monoterapii antyandrogenowej były ginekomastia i bóle sutków, wywołane brakiem równowagi w proporcji między androgenami i estrogenami wewnątrz tkanek piersi. W badaniach z bicalutamidem objawy te były zgłaszane przez odpowiednio 66% i 73% chorych i prowadziły do zaprzestania leczenia u 16,4% chorych.

12.13. Analiza koszty–efektywność różnych opcji terapii hormonalnej

Ostatnia oficjalna metaanaliza i przegląd piśmiennictwa oceniały opłacalność różnych długotrwałych opcji blokady androgenowej w zaawansowanym RGK (np. obustronna orchiektomia, DES, agonista LHRH, niesteroidowa antyandrogenowa monoterapia i CAB z niesteroidowym antyandrogenem).

Dla analizy przygotowany został skomplikowany model statystyczny, przyjmujący za wyjściowy przypadek włączenia do bazy 65-letniego chorego z klinicznie rozpoznaną, miejscową wznową RGK bez przerzutów odległych, obserwowany przez 20 lat. Badanie wykazało, że dla mężczyzn, którzy są w stanie zaakceptować obustronną orchiektomię, jest ona najbardziej opłacalną formą ADT, zapewniającą wyższe przeżycie skorygowane o jakość życia, podczas gdy CAB jest najmniej ekonomiczną opcją, uzyskującą niewielkie korzyści zdrowotne przy stosunkowo wysokich kosztach. Co więcej, największą korzyść jeśli chodzi o QoL i najmniejsze koszty można było uzyskać rozpoczynając ADT, kiedy pojawiały się objawy spowodowane odległymi przerzutami [114] (poziom dowodu: 1a).

Wreszcie, kiedy rozpoczyna się ADT i uzyska się pewną odpowiedź, IAD może być przydatną metodą obniżenia kosztów leczenia.

12.14. Zalecenia dotyczące hormonalnego leczenia raka stercza

	LE
• W zaawansowanym raku stercza blokada androgenowa (ADT) opóźnia progresję, zapobiega potencjalnie tragicznym powikłaniom i umożliwia skuteczne leczenie objawów, ale nie wydłuża przeżycia.	1b
• W zaawansowanym RGK wszystkie formy kastracji stosowane w monoterapii (np. orchiektomia, LHRH i DES) mają jednakową skuteczność.	1b
• Monoterapia niesteroidowym antyandrogenem (np. bikulamidem) jest alternatywą dla kastracji u chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą.	2
• W raku stercza z przerzutami dodanie niesteroidowych antyandrogenów do kastracji (CAB) skutkuje niewielką przewagą w OS w stosunku do samej kastracji, ale jest związane ze zwiększoną liczbą działań niepożądanych, zmniejszeniem QoL i wysokimi kosztami.	1a
• Przerwana ADT nie powinna być nadal uznawana za leczenie eksperymentalne, mimo że długoterminowe dane prospektywnych prób klinicznych nadal są oczekiwane. Minimalna ADT powinna być jednak nadal leczeniem eksperymentalnym.	2
• W zaawansowanym RGK natychmiastowa ADT (podawana od momentu rozpoznania) znacznie zwalnia progresję choroby, jak również zmniejsza odsetek powikłań z powodu samej progresji w porównaniu do odroczonej ADT (podawanej w objawowej progresji). Jednak korzyść w przeżyciu jest co najwyżej marginalna i niezwiązana z przeżyciem swoistym dla nowotworu.	1b
• Obustronna orchiektomia może być najbardziej opłacalną metodą ADT, szczególnie jeśli jest wykonywana w momencie wystąpienia objawów przerzutów.	3

LE = poziom dowodu naukowego

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Zbigniew Wolski**

12.15. Piśmiennictwo

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Feb; 167(2P 2): 948–951, discussion 952.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905923>
2. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–223.
3. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003 Feb; 61(2 Suppl 1): 3–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667881>
4. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975 Feb; 2(1): 125–140.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/48206>
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5-a-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994 Aug; 152(2 Pt 1): 433–437.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516976>
6. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec; 56(6): 1021–1024.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751>
7. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988 Feb; 61(2): 143–145.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>
8. Melton LJ 3rd, Althman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001 Dec; 76(12): 1199–1203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11761500>
9. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002 Sep; 1(2): 81–89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046698>

10. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973 Nov; 32(5): 1126–1130.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4585929>
11. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70(12): 1411–1413.
12. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov; 170(5): 1703–1708.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759>
13. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer—Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(6): 405–413.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623503>
14. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J; SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42(3): 220–229.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528>
15. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan; 161(1): 169–172.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
16. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000 Jun; 85(9): 1069–1073.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697>
17. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, Hubert A, Tochner Z, Gabizon A. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO* 2000. *J Clin Oncol* 2000; 349: 1372A.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detailview&confID=2&abstractID=201964
18. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr; 132(7): 566–577.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594>
19. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003 Aug; 62(2): 207–213.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893320>
20. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000 Apr; 85(6): 690–695.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759667>
21. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumourigenesis. *Peptides* 1999; 20(10): 1247–1262.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573298>
22. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Apr; 10(4): 709–720.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281820>
23. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000 Sep; 164(3 Pt 1): 726–729.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953134>

24. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug; 58(2 Suppl 1): 5–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>
25. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Nov; 58(5): 756–761.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711355>
26. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002 Apr; 167(4): 1670–1674.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385>
27. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANSO1268.html>
28. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker—results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Oct; 54(4): 805–813.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538469>
29. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec; 102(11): 1531–1538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>
30. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003 Mar; 91(5): 455–461.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603397>
31. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18(Suppl 3): 26–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272>
32. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29(1): 47–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821690>
33. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986 Sep; 136(3): 624–631.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2942707>
34. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998 May; 34(5): 405–417.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592622>
35. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven F, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004 Apr; 45(4): 457–464.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
36. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975; 7(1): 9–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1177459>
37. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978 Nov; 12(5): 537–541.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/153029>

38. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossof A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985 Mar; 12(1 Suppl 1): 36–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3975650>
39. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshitl H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990 Aug; 66(4): 655–658.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2201425>
40. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer and Leukemia Group B Study 9181*. *Cancer* 2000 Feb; 88(4): 825–834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
41. Pavone-Macaluso M, Schröder FH, de Voigt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardenois B, de Pauw M, Sylvester R, Smith PH, Suci S. EORTC protocol 30761: a randomized study of nonmetastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate. *European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. Prog Clin Biol Res* 1989; 303: 111–116.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2528735>
42. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002; 60(3 Suppl 1): 64–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>
43. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997; 2(1): 18–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388026>
44. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997 Jan; 31(12): 66–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>
45. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. *The Italian Prostatic Cancer Project. J Urol* 1991 Jan; 146(2): 377–381.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>
46. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *International Anandron Study Group. J Urol* 1997 Jul; 158(1): 160–163.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186345>
47. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001 Dec; 58(6): 1016–1020.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744479>
48. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003 May; 169(5): 1742–1744.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686822>
49. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981 Apr; 53(2): 152–153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237048>
50. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984 Aug; 54(4): 744–750.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378356>
51. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987 Feb; 59(2): 156–158.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3828712>
52. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991 Oct; 18(5 Suppl 6): 13–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948117>

53. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. SIU 23rd Congress 1994: 354A.
<http://www.siu-urology.org/>
54. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32(4): 391– 395.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412794>
55. Tyrrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998; 33(1): 39–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471040>
56. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999 Apr; 39(1): 47–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221266>
57. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of “Casodex” (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(5): 447–456.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643663>
58. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 2001; 4(4): 196–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497018>
59. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov; 164(5): 1579–1582.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708>
60. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of ‘Casodex’ (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 1): 88,349A.
61. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002 Nov; 42(5): 481–490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429158>
62. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists’ Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov; 172(5 Pt 1): 1865–1870.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>
63. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists’ Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb; 97(2): 247–254.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
64. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, Hetherington J, Pina F, Heyns CF, Navani S, Armstrong J. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early nonmetastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years’ follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10(1): 87–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102802>
65. Sternberg CN. Apples and oranges. Re: 7.4-year update of the ongoing bicalutamide Early Prostate Cancer (EPC) trial programme. *BJU Int* 2006 Mar; 97(3): 435–438.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469001>

66. Bolla L, Collette G, Van Tienhoven P, Warde JB, Dubois RO, Mirimanoff G, Storme J, Bernier, Kuten A, Piérart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study. Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 50th Annual Meeting. Int Journal Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(1 Suppl 1): S30–S31; abstract 65.
67. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, VerbaeysA, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005 Aug; 366(9485): 572–578.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
68. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Apr; 61(5): 1285–1290.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
69. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Bernstein G, Morris C, Armstrong J. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median follow up. J Urol 2006 Jul; 176(1): 75–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753373>
70. Iversen P. Orchidectomy and oestrogen therapy revisited. Eur Urol 1998; 34(Suppl 3): 7–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854189>
71. See WA, Tyrrell CJ; CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2006 Aug; 132(Suppl 1): S7–S16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>
72. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J Clin Oncol 2004 Jul; 22(14): 2927–2941.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>
73. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. J Clin Oncol 2005 Feb; 23(4): 808–815.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681525>
74. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, Morris T, Navani S. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebocontrolled, dose-response study. Eur Urol 2007 Jul; 52(1): 106–114.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270340>
75. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, Francesca F, De Cobelli O, Canclini L, Gallucci M, Aragona F, Di Tonno P, Cortellini P, Martorana G, Lapini A, Boccardo F. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. Eur Urol 2010 Feb; 57(2): 238–245.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481335>
76. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynaecomastia caused by antiandrogen monotherapy. Lancet Oncol 2003 Jan; 4(1): 30–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517537>
77. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, Cangh PV, Keuppens F, Colombeau P, Morris T, Garside L. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer. Eur Urol 2005 May; 47(5): 587–592.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826748>
78. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol 2004 Jul; 22(13): 2546–2553.

79. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009 Sep; 104(6): 800–805.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564>
80. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009 Aug; 115(15): 3376–3378.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484788> (no abstract)
81. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment No. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012, May 1999, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.5028>
82. [No authors listed] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 Apr; 355(9214): 1491–1498.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>
83. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: D001526.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>
84. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001 Apr; 57(4): 727–732.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306391>
85. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Jul; 95(2): 361–376.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124837>
86. Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001 Jun; 48(1): 29–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684>
87. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug; 115(15): 3437–3445.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889>
88. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995 Nov; 154(5): 1645–1646.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563310>
89. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996 Dec; 8(6): 907–910.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014718>
90. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996 Dec; 48(6): 901–905.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973674>
91. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997 Jun; 49(6): 913–920.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187700>
92. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schroder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999 Jul; 40(2): 105–114.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386471>

93. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003 Jul; 62(1): 99–104.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837431>
94. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990 Apr; 50(8): 2275–2282.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
95. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010 Jan; 57(1): 49–59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858>
96. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24): 3984–3990.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
97. Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chinegwundoh F, Philp T, Hines J, Oliver RT. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004; 73(2): 117–122.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331894>
98. Mottet N, Goussard M, Loulidi S, Wolff J. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2009; 8(4): 131; abstract 44.
99. Verhagen PCMS, Wissenburg LD, Wildhagen MF, Bolle WABM, Verkerk AM, Schröder FH, Bangma CH, Mickisch GH. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(3): 206; abstract 541.
100. Tunn UW, Canepa G, Hillger H, Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with PSArelapse after radical prostatectomy—final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial, AUA study AP 06/95, EC 507. *American Urological Association* 2007; abstract 600.
http://www.auanet.org/content/press/press_releases/article.cfm?articleNo=18
101. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrienne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002 Dec; 1(3): 163–171.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046691>
102. Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Rüssel C, Altwein J. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; Part 1; 25(18S); abstract 5015.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33936
103. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009 Jun; 55(6): 1269–1277.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249153>
104. Irani J, Celhay O, Hubert J, Bladou F, Ragni E, Trape G, Doré B; Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2): 382–391.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339475>
105. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004 Dec; 64(6): 1182–1186.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194>
106. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology* 2009 Mar; 18(3): 237–247.

107. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007 May; 99(5): 1056–1065.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346277>
108. Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S, Ala-Opas M, Taari K, Tammela TL; FinnProstate Group. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008 Sep;180(3): 915–919; discussion 919–920.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635219>
109. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galetti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int* 2007 Oct; 100(4): 738–743.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662079>
110. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, Johnson HJ, Guess BW, Lam RY. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 2006 May; 175(5): 1673–1678.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600727>
111. Wang Y, Gupta S, Hua V, Ramos-Garcia R, Shevrin D, Jovanovic BD, Nelson JB, Wang Z. Prolongation of off-cycle interval by finasteride is not associated with survival improvement in intermittent androgen deprivation therapy in LNCaP tumor model. *Prostate* 2010 Feb 1; 70(2): 147–154.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19739129>
112. Di Silverio F, Sciarra A, Gentile V. Etoricoxib and intermittent androgen deprivation therapy in patients with biochemical progression after radical prostatectomy. *Urology* 2008 May; 71(5): 947–951.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279940>
113. Figg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes H, Wright JJ, Sartor O, Dahut WL. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation. *J Urol* 2009 Mar; 181(3): 1104–1113; discussion 1113.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167733>
114. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov; 92(21): 1731–1739.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
115. [No authors listed] Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb; 79(2): 235–246.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
116. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec; 341(24): 1781–1788.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
117. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
118. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2): 344–352.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
119. Wong Y, Freedland S, Hudes G, Mitra N, Montagnet C, Armstrong K. Androgen deprivation therapy (ADT) for node positive prostate cancer. *ASCO Annual Meeting 2007; Part 1; 25(18S); abstract 5061.*
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=34790
120. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr; 24(12): 1868–1876.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>

121. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998 Jun; 159(6): 2030–2034.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598512>
122. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar; 49(4): 937–946.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>
123. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul; 360(9327): 103–106.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
124. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3972–3978.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>
125. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001 Dec; 166(6): 2208–2215.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>
126. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989 Aug; 321(7): 413–418.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503723>
127. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 Aug; 321(7): 419–424.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503724>
128. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003 Jun; 2(1): 41–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046683>
129. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, Vaughn DJ, Coyne JC; University of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, PA. The influence of fatigue and hot flashes on the quality of life in prostate cancer patients. 2001 ASCO Meeting, 12-15 May, San Francisco, USA, p. 1594.
<http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/>
130. Steiner MS, Raghov S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 2003 May; 21(1): 31–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756492>
131. Smith MR. Complementary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001 Jun; 15(3): 559–571.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525297>
132. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Doubleblind cross-over trial. *Lancet* 1983 Dec; 2(8363): 1336–1337.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6139671>
133. Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, Yura M, Kusaba Y, Hayashi M, Iwasaki S, Hakariya H, Hara T, Kanetake H. Hot flashes during androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogen for prostate cancer. *Urology* 2009 Mar; 73(3): 635–640.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038426>

134. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ Jr, Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999 Jul; 162(1): 98–102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379749>
135. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb; 11(2): 147–154.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436>
136. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, Petersson B, Hammar M. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flashes in men with prostate cancer—a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2009 Jan; 55(1): 156–163.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761>
137. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavoie BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001 Dec; 9(23): 4280–4290.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510>
138. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009 Jan; 55(1): 62–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945543>
139. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jan; 175(1): 136–139; discussion 139.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>
140. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000 Mar; 48(3): 283–288.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054>
141. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003 Jun; 169(6): 2008–2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>
142. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Mar; 25(9): 1038–1042.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>
143. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006 Jun; 7(6): 508–514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501>
144. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210>
145. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. Survival benefit with oral sodium clodronate in metastatic but not localised prostate cancer: long-term results of MRC PR04 & PR05. 2009 ASCO meeting, Orlando, FL, Genitourinary Cancers Symposium, abstract 6.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=64&abstractID=20143
146. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug; 361(8): 745–755.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656>

147. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004; 63(4): 742–745.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072892>
148. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr; 91(4): 1305–1308.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
149. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24): 3979–3983.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
150. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Sep; 24(27): 4448–4456.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>
151. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS; and the Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007 Oct; 110(7): 1493–1500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815>
152. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008 Oct; 54(4): 816–823.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>
153. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb; 26(4): 585–591.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
154. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Einsenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998 Oct; 90(20): 1537–1544.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790546>
155. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000 Jun; 163(6): 1743–1746.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
156. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001 Sep; 19(17): 3750–3757.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098>
157. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004 May; 93(7): 975–979.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142146>
158. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001 Jan; 87(1): 47–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992>
159. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditunno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999 Jul; 17(7): 2027–2038.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254>
160. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2272–2276.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801>

13. Streszczenie zaleceń dotyczących pierwotnego leczenia RGK

Stadium	Leczenie	Komentarz	GR
T1a	Aktywny nadzór	Standardowe leczenie w dobrze oraz średnio zróżnicowanych nowotworach i przy przewidywanej długości życia <10 lat. U chorych z przewidywaną długością życia >10 lat zaleca się ponowne określenie stopnia zaawansowania za pomocą TURP i biopsji.	B
	Prostatektomia radykalna	Metoda z wyboru u młodych chorych z przewidywanym długim życiem, szczególnie w słabo zróżnicowanych nowotworach.	B
	Radioterapia	Metoda z wyboru u młodych chorych z długą przewidywaną długością życia, szczególnie w słabo zróżnicowanych nowotworach. Wyższe ryzyko powikłań po TURP, szczególnie przy brachyterapii.	B
	Leczenie hormonalne	Nie jest metodą.	A
	Leczenie skojarzone	Nie jest metodą	C
T1b–T2b	Aktywny nadzór	Metoda lecznicza z wyboru u chorych z rakiem cT1c–cT2a, PSA <10 ng/ml, stopień złośliwości w GL.s. na podstawie biopsji równy lub poniżej 6, ≤2 dodatnich biopsji, ≤50% obecność komórek rakowych w każdej biopsji. Pacjenci z przewidywaną długością życia <10 lat. Pacjenci źle reagujący na leczenie.	B
	Prostatektomia radykalna	Standardowe leczenie chorych z przewidywaną długością życia >10 lat, którzy akceptują powikłania związane z leczeniem.	A
	Radioterapia	Pacjenci z przewidywaną długością życia >10 lat, którzy akceptują powikłania związane z leczeniem. Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego. Chorzy w złym stanie z 5–10-letnią przewidywaną długością życia i słabo zróżnicowanymi nowotworami. (Zalecane jest leczenie skojarzone – patrz niżej).	B
	Brachyterapia	Brachyterapia LDR może być rozważana w rakach niskiego ryzyka, u chorych z objętością stercza ≤50 ml, i IPSS ≤12.	B
	Leczenie hormonalne	Chorzy z objawami, którzy wymagają leczenia paliatywnego objawów, nienadający się do postępowania z intencją wyleczenia. Antyandrogeny nie są zalecane w związku z gorszymi wynikami w porównaniu z baczna obserwacją.	C A
	Leczenie skojarzone	U chorych z rakiem stercza wysokiego ryzyka, neoadjuwantowe leczenie (NHT) i towarzysząca terapia hormonalna + radioterapia wydłużają przeżycie.	A
T3–T4	Baczna obserwacja	Metoda u bezobjawowych chorych z T3, dobrze i średnio dobrze zróżnicowanymi nowotworami i przewidywaną długością życia <10 lat, którzy nie nadają się do leczenia miejscowego.	C
	Prostatektomia radykalna	Metoda u wybranych chorych z T3a, PSA <20 ng/ml, stopniem złośliwości w GL.s. na podstawie biopsji ≤8 i przewidywaną długością życia >10 lat.	C
	Radioterapia	W T3 z przewidywaną długością życia powyżej 5–10 lat. Zwiększenie dawki >74 Gy wydaje się przynosić korzyść. Połączenie z terapią hormonalną może być zalecane (patrz niżej).	A
	Leczenie hormonalne	Chorzy z objawami i zaawansowanym rakiem T3–T4, wysokim poziomem PSA (>25–50 ng/ml), PSA DT poniżej jednego roku. Przeznaczone dla pacjentów nienadających się do zastosowania innych metod leczenia (w złym stanie).	A
	Leczenie skojarzone	Całkowite przeżycie poprawia towarzysząca i adjuwantowa terapia hormonalna (3 lata) w połączeniu z radioterapią z pól zewnętrznych. NHT + RP: brak wskazań	A B
N+, MO	Baczna obserwacja	Metoda dla bezobjawowych pacjentów z PSA <20–50 ng/ml, PSA DT >12 miesięcy. Wymagają bardzo ścisłej obserwacji.	B

N+, MO	Prostatektomia radykalna	Metoda dla wybranych chorych z przewidywaną długością życia >10 lat jako część multimodalnego leczenia.	C
	Radioterapia	Metoda u wybranych chorych z przewidywaną długością życia >10 lat, wymagane jest skojarzone leczenie z adjuwantową blokadą androgenową przez 3 lata.	C
	Leczenie hormonalne	Standardowa terapia w N >N1.	A
	Leczenie skojarzone	Nie jest standardową metodą.	B
M+	Baczna obserwacja	Nie jest standardową metodą. Może pogorszyć przeżycie i wywołać więcej powikłań niż natychmiastowa terapia hormonalna. Wymaga obserwacji.	B
	Prostatektomia radykalna	Nie jest metodą.	C
	Radioterapia	Nie jest opcją jako metoda z intencją wyleczenia, opcja lecznicza w połączeniu z blokadą androgenową w leczeniu miejscowych objawów, wywołanych nowotworem.	C
	Leczenie hormonalne	Standardowe leczenie. Wymagane u chorych z objawami.	A

GR = stopień zaleceń, TURP = przezcewkowa resekcja stercza, NHT = neoadjuwantowa terapia hormonalna, PSA = swoisty antygen sterczowy, PSA DT = czas podwojenia stężenia PSA

Konsultacja merytoryczna: prof. dr hab. n. med. **Zbigniew Wolski**

14. Obserwacja po leczeniu radykalnym

14.1. Definicja

Leczenie radykalne oznacza radykalną prostatektomię (RP) lub radioterapię przeprowadzaną metodą napromieniania z pól zewnętrznych bądź metodą napromieniania śródtkankowego albo jakiegokolwiek połączenie tych metod. W odniesieniu do innych metod leczenia, które nie zostały w jeszcze w pełni zaakceptowane, jak np. ablacja stercza skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (*high-intensity focused ultrasound* – HIFU), zalecenia pokrywają się z tymi przedstawionymi poniżej, chociaż do chwili obecnej nie ustalono jednoznacznie wartości odcięcia PSA służącej do określenia nawrotu biochemicznego po takim leczeniu.

14.2. Dlaczego obserwacja po leczeniu radykalnym jest konieczna?

Po pierwsze, należy postawić pytanie, czy warto podejmować wysiłek obserwacji, skoro niepowodzenie leczenia jest tak powszechne. Odpowiedź na to pytanie jest jednoznaczna: bezwzględnie tak. Ryzyko nawrotu choroby nawet po upływie dłuższego czasu od pierwotnego leczenia istnieje u znacznej liczby chorych leczonych radykalnie. Sugeruje to, że obserwację należy kontynuować przez dłuższy czas.

Następne pytanie, na które trzeba znaleźć odpowiedź, brzmi: w jakim celu należy prowadzić obserwację. Przyczyny konieczności obserwacji różnią się w zależności od rodzaju leczenia, wieku chorego, chorób towarzyszących i woli chorego. Ogólnie można stwierdzić, że przyczynami, dla których poddaje się chorych obserwacji po leczeniu radykalnym, są:

- zapewnienie choremu odpowiedniej i odpowiedzialnej opieki;
- możliwość zastosowania leczenia radykalnego drugiej linii;
- możliwość wdrożenia wczesnego leczenia hormonalnego po niepowodzeniu leczenia radykalnego;
- prowadzenie obserwacji po leczeniu jako części protokołu badania klinicznego.

W rozdziale 16 omówiony jest problem wyboru metody leczenia w przypadku niepowodzenia po leczeniu radykalnym.

14.3. W jaki sposób należy prowadzić obserwację?

Badania niezbędne do wykonania podczas wizyt kontrolnych różnią się w zależności od sytuacji klinicznej. Badania przedstawione poniżej przeprowadza się rutynowo celem wykrycia progresji RGK lub choroby przetrwałej (*residual disease*). Oznaczenie stężenia PSA i ostatecznie DRE są jedynymi badaniami obowiązkowymi w czasie każdej wizyty kontrolnej. Obowiązkowo należy też zebrać wywiad dotyczący choroby podstawowej, z uwzględnieniem aspektów psychologicznych, objawów progresji choroby i powikłań związanych z leczeniem. Badania stosowane do oceny powikłań związanych z leczeniem należy dobierać indywidualnie, a ich omówienie przekracza ramy niniejszych zaleceń. Badania, które są najczęściej wykorzystywane w obserwacji przebiegu raka u chorych poddanych prostatektomii lub napromienianiu radykalnemu, przedstawiono poniżej.

14.3.1. Monitorowanie stężenia PSA

Ocena wartości PSA jest podstawą w obserwacji chorych poddanych leczeniu radykalnemu. Można oczekiwać różnic w stężeniach PSA u chorych po prostatektomii radykalnej i radioterapii radykalnej, niemniej wznowa biochemiczna (wzrost stężenia PSA) prawie zawsze poprzedza wznowę kliniczną po leczeniu tymi metodami, w niektórych przypadkach nawet o wiele lat [1–5]. Zaleca się, by przed zmianą sposobu leczenia ponownie potwierdzić wzrost stężenia PSA, jeśli wcześniej wykryto go na podstawie tylko jednego oznaczenia.

14.3.2. Definicja progresji PSA

Granice stężenia PSA, których przekroczenie świadczy o niepowodzeniu leczenia metodą prostatektomii radykalnej i metodą radioterapii są różne. Na podstawie konsensusu międzynarodowego przyjęto powszechnie, że o nawrocie RGK po załonowej prostatektomii radykalnej świadczy stężenie PSA wynoszące $\geq 0,2$ ng/ml w dwóch kolejnych oznaczeniach [6, 7]. Zdaniem innych autorów wyższy próg odcięcia PSA, sięgający wartości 0,4 ng/ml, jest bardziej przekonujący do określenia ryzyka klinicznej progresji [5]. Wykazano, że chorzy po radykalnej prostatektomii osiągający wartość PSA pomiędzy 0,1 ng/ml a 0,2 ng/ml nie rozwijali ani klinicznej, ani biochemicznej progresji [8]. Dlatego zastosowanie ultraczułych testów do oznaczania PSA nie jest uzasadnione podczas rutynowej obserwacji chorych po radykalnej prostatektomii [4]. W przypadku wykazania na podstawie prowadzonych obecnie badań klinicznych z zastosowaniem doboru losowego wpływu adjuwantowego leczenia (wdrożonego przed osiągnięciem PSA $>0,2$ ng/ml) na wydłużenie przeżycia po radykalnej prostatektomii, należy powyższe zagadnienie rozważyć ponownie.

Przekonującym kryterium rozpoznania wznowy biochemicznej po radioterapii, zgodnie z zaleceniami ASTRO z 1996 roku, jest stopniowy wzrost stężenia PSA w trzech kolejnych oznaczeniach [9]. W wyniku konsensusu RTOG-ASTRO z 2006 roku przyjęto nową definicję wznowy biochemicznej po radioterapii, której celem jest zacieśnienie zależności pomiędzy samą definicją a przebiegiem klinicznym. Nowa definicja wznowy biochemicznej po radioterapii oznacza wzrost wartości PSA o 2 ng/ml powyżej najniższej wartości PSA osiągniętej po leczeniu zasadniczym (nadir PSA) [10]. Dotyczy to zarówno chorych leczonych z zastosowaniem, jak i bez zastosowania hormonoterapii.

Po leczeniu metodą HIFU lub kriochirurgicznej ablacji gruczołu krokowego (*cryosurgical ablation of the prostate* – CSAP) wykorzystywano różne wartości stężeń PSA do definiowania niepowodzenia leczenia [11]. Większość z nich opiera się na wartości odcięcia 1 ng/ml i ostatecznym skojarzeniu z wynikiem biopsji stercza wykonanej po leczeniu zasadniczym. Do dzisiaj nie uzyskano potwierdzenia wartości tych kryteriów wobec progresji klinicznej raka bądź długości przeżycia.

14.3.3. Monitorowanie PSA po radykalnej prostatektomii

Po radykalnej prostatektomii przeprowadzonej doszczętnie należy spodziewać się niewykrywalnego stężenia PSA po 6 tygodniach [12]. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia PSA wskazuje, że tkanka produkująca PSA jest nadal obecna w organizmie. Uważa się, że po leczeniu metodą prostatektomii przetrwałe stężenie PSA jest wynikiem obecności raka pod postacią mikroprzerzutów (niewykrywalnych wcześniej lub w ogóle niewykrytych) bądź pozostawienia resztek tkanki nowotworowej w obrębie miednicy mniejszej, co może być związane z obecnością dodatnich marginesów chirurgicznych w preparacie pooperacyjnym.

Szybko wzrastające stężenie PSA (wysokie tempo wzrostu PSA, krótki czas podwojenia stężenia PSA) wskazuje raczej na obecność przerzutów odległych, podczas gdy późniejszy i wolniejszy wzrost stężenia PSA wskazuje najprawdopodobniej na wznowę miejscową. Czas wystąpienia wznowy biochemicznej oraz stopień zróżnicowania guza są również istotnymi czynnikami prognostycznymi umożliwiającymi odróżnienie wznowy miejscowej od uogólnionej [13, 14]. Zarówno przy niedoszczętniej prostatektomii, jak i obecności przerzutów odległych stężenie PSA może pozostać niewykrywalne. Zdarza się to niezmiernie rzadko, niemal wyłącznie u chorych, u których występuje wyjątkowo niekorzystna charakterystyka histopatologiczna nowotworu (rak niezróżnicowany) [15, 16].

Oznacza to, że u chorych, u których stwierdza się względnie korzystne cechy histopatologiczne raka (< pT3, pN0, Gl.s. <8), oznaczanie stężenia PSA łącznie z wywiadem dotyczącym przebiegu choroby i leczenia może być wystarczającym testem wykorzystywanym do obserwacji po leczeniu metodą prostatektomii radykalnej.

14.3.4. Monitorowanie PSA po radioterapii

Stężenie PSA po leczeniu metodą napromieniania obniża się wolniej niż stężenie PSA po leczeniu metodą prostatektomii. Optymalna wartość odcięcia korzystnego nadiru PSA po napromienianiu nadal nie jest jednoznacznie ustalona. Wydaje się, że uzyskanie nadiru PSA <0,5 ng/ml przemawia za korzystnym wynikiem leczenia [17]. Czas do osiągnięcia nadiru PSA może być bardzo długi, niekiedy wynosi nawet >3 lata. Narastanie stężenia PSA do wartości >2 ng/ml powyżej nadiru PSA jest aktualną definicją wznowy biochemicznej po radioterapii [10]. Wykazano zależność między czasem podwojenia się PSA a umiejscowieniem nawrotu raka; czas podwojenia się stężenia PSA u chorych, u których wznowa ma charakter miejscowy, wynosi 13 miesięcy, względem 3 miesięcy u chorych z odległym umiejscowieniem raka [18].

14.3.5. Badanie palcem przez odbytnicę (DRE)

Badanie DRE przeprowadza się w celu określenia jakichkolwiek nieprawidłowości świadczących o wznowie miejscowej. Interpretacja DRE jest bardzo trudna po leczeniu radykalnym, a zwłaszcza po radykalnym napromienianiu.

Świeżo wykryty w badaniu DRE guzek powinien budzić podejrzenie nawrotu miejscowego. Jak już wspomniano, wznowie miejscowej po leczeniu radykalnym nie musi towarzyszyć wzrost stężenia PSA [15, 16]. Jednak udowodniono to wyłącznie u chorych z niekorzystnym wynikiem badania histopatologicznego (rak niezróżnicowany). Zatem oznaczanie stężenia PSA i badanie DRE stanowią najbardziej użyteczną kombinację badań w pierwszoplanowej obserwacji chorych poddanych radioterapii i prostatektomii radykalnej, natomiast u chorych z korzystnym wynikiem badania histopatologicznego oznaczenie stężenia PSA może być badaniem jedynym [19].

14.3.6. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) i biopsja

Zarówno TRUS, jak i biopsja nie mają zastosowania w rutynowej obserwacji chorych niezgłaszających żadnych objawów i obecnie nie mają powszechnego zastosowania, wyłącznie w przypadkach wznowy biochemicznej. Badanie TRUS nie może być jedynym badaniem diagnostycznym, ale może wykazać obecność wznowy miejscowej tylko w połączeniu z biopsją. Celem tego badania jest histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania wznowy miejscowej. Jest ono uzasadnione jedynie wówczas, gdy rozpoznanie nawrotu miejscowego wpłynie na dalsze decyzje terapeutyczne (bardziej szczegółowy opis w rozdziale 16).

14.3.7. Scyntygrafia kości

Celem scyntygrafii kości jest wykrycie przerzutów nowotworowych do tkanki kostnej. Nie zaleca się rutynowego wykonywania scyntygrafii w przypadkach obserwacji chorych niezgłaszających objawów klinicznych, ale może być ona wskazana w przypadku podwyższenia stężenia PSA, jeśli wynik tego badania będzie miał wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne. Scyntygrafia jest zalecana u chorych z objawami ze strony układu kostnego, ponieważ przerzuty do tkanki kostnej mogą istnieć nawet w przypadkach nieoznaczalnego stężenia PSA [15, 16].

14.3.8. Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny

Tomografia komputerowa (CT) lub rezonans magnetyczny (MRI) nie mają zastosowania w rutynowej obserwacji chorych niezgłaszających objawów klinicznych. Badania te można wykonać wybiórczo u chorych, u których doszło do wznowy biochemicznej i przed podjęciem decyzji terapeutycznych (patrz rozdział 16).

14.4. Kiedy należy prowadzić obserwację?

U większości chorych, u których leczenie z powodu raka stercza skończy się niepowodzeniem, do wznowy dochodzi wcześniej, nawet jeśli staje się ona oczywista pod względem klinicznym dopiero po latach. Dlatego chorych należy obserwować uważniej w pierwszym roku po przeprowadzonym leczeniu radykalnym, kiedy ryzyko pojawienia się wznowy jest największe. Zalecane jest oznaczanie stężenia PSA, zbieranie wywiadu dotyczącego choroby podstawowej i wykonywanie badania DRE po 3, 6 i 12 miesiącach od operacji, potem co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata od operacji, a następnie co rok. Celem pierwszej wizyty kontrolnej jest przede wszystkim określenie powikłań związanych z leczeniem i udzielenie choremu pomocy w odnalezieniu się w nowej sytuacji. Charakterystyka raka może skłonić do wprowadzenia zmian w schemacie kontroli po leczeniu, np. chorych na raka niskozróżnicowanego i zaawansowanego miejscowo oraz chorych, u których występują dodatnie

marginesy chirurgiczne należy obserwować uważniej niż chorych, u których stwierdza się raka dobrze zróżnicowanego, ograniczonego do narządu i z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. U chorych w zaawansowanym wieku, obciążonych chorobami współistniejącymi i niezgłaszających objawów klinicznych dalsza obserwacja może być ze względów oczywistych zbyteczna.

14.5. Zalecenia dotyczące obserwacji chorych po leczeniu radykalnym

Zalecenia	GR
• U chorych bez objawów klinicznych postępowaniem rutynowym jest zebranie wywiadu dotyczącego choroby, określenie stężenia PSA i badanie DRE. Badania należy wykonywać po 3, 6 i 12 miesiącach od leczenia radykalnego, potem co 6 miesięcy przez 3 lata, a następnie co rok.	B
• Stężenie PSA >0,2 ng/ml po radykalnej prostatektomii świadczy o istnieniu choroby przetrwałej lub wznowy.	B
• Narastanie stężenia PSA powyżej nadiru 2 ng/ml po radykalnej radioterapii, a nie określona wartość progowa jest najbardziej wiarygodną oznaką choroby przetrwałej lub wznowy.	B
• Zarówno wyczuwalny palpacyjnie guzek, jak i narastanie stężenia PSA w surowicy mogą być objawami wznowy miejscowej.	B
• Zastosowanie TRUS i biopsji do rozpoznania wznowy miejscowej jest wskazane, jeżeli wykrycie wznowy wpłynie na dalsze decyzje terapeutyczne. U większości chorych nie jest to konieczne przed leczeniem drugiego rzutu.	B
• Przerzuty można rozpoznać na podstawie badań CT/MRI miednicy mniejszej lub scyntygrafii kości. U chorych niezgłaszających objawów klinicznych wykonanie tych badań można pominąć, jeśli stężenie PSA w surowicy nie przewyższa 120 ng/ml, niemniej liczba badań dotycząca tego zagadnienia nie jest wystarczająca.	C
• Nie zaleca się rutynowego wykonywania scyntygrafii kości ani innych badań obrazowych u chorych niezgłaszających żadnych objawów klinicznych. Niemniej, jeśli chory ma bóle kostne, należy rozważyć wykonanie scyntygrafii kości, niezależnie od stężenia PSA w surowicy.	B

GR = stopień zaleceń

Konsultacja merytoryczna: dr hab. n. med. **Piotr Chłosta**, FEBU, prof. nadzw.

14.6. Piśmiennictwo

- Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug; 28(3): 555–565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
- Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002 Aug; 168(2): 536–541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131304>
- Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005 Mar; 173(3): 797–802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>
- Taylor JA III, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006 Sep; 98(3): 540–543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925750>
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24): 3973–3978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
- Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004 Apr; 58(4): 382–390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124>

7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000 Jun; 163(6): 1632–1642.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
8. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. *Urology* 1996 Jun; 47(6): 878–881.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677580>
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar; 37(5): 1035–1041.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
10. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GE, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul; 65(4): 965–974.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006 Nov; 50(5): 927–934.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
12. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989 May; 141(5): 1076–1083.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795>
13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May; 43(5): 649–659.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
14. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov; 152(5 Pt 2): 1821–1825.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
15. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995 Dec; 154(6): 2128–21231.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474>
16. Leibman BD, Dilliougugil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995 Dec; 76(12): 2530–2534.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625081>
17. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar; 64(4): 1140–1150.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506>
18. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995 Oct; 154(4): 1412–1417.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843>
19. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol* 2005 Aug; 48(6): 906–910.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322>

15. Obserwacja po leczeniu hormonalnym

15.1. Wprowadzenie

U wielu chorych otrzymujących leczenie hormonalne występują przerzuty lub ekspansja pozasterczowa raka w chwili jego rozpoznania. Wpłyne to na schemat obserwacji, ponieważ wznowa biochemiczna bywa u tych chorych wyrazem gwałtownej, objawowej progresji.

15.2. Cel obserwacji

Głównymi celami obserwacji takich chorych są:

- monitorowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie;
- zapewnienie odpowiedniej współpracy z chorym podczas leczenia;
- wykrycie możliwych powikłań leczenia hormonalnego;
- modyfikacja paliatywnego leczenia objawowego z chwilą rozwoju hormonooporności raka.

Przydatność wielu badań dodatkowych musi zostać odniesiona do różnych etapów zaawansowania choroby, celem uniknięcia wykonania niepotrzebnych badań i nadmiernych kosztów. Stosowanie ścisłych zaleceń odnoszących się do konieczności wykonywania badań w ramach obserwacji może być użyteczne wówczas, gdy w przypadku progresji choroby oferuje się skuteczne leczenie. Do dzisiaj nie rozstrzygnięto, czy chorzy na raka hormonoopornego (HRPC) powinni otrzymać leczenie hormonalne niezwłocznie, czy leczenie to może być odroczone. Dlatego program obserwacji tej grupy chorych musi zostać opracowany indywidualnie. Na podstawie dostępnych obecnie danych nie ma możliwości sformułowania ścisłych zaleceń odnoszących się do badań koniecznych do wykonania u chorych otrzymujących leczenie hormonalne.

15.3. Metody obserwacji

15.3.1. Monitorowanie stężenia PSA

PSA jest dobrym markerem do śledzenia przebiegu RGK z przerzutami. Wartość prognostyczna PSA (przewidywanie czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne) oparta na wyjściowej wartości PSA przed leczeniem lub zmniejszaniu się stężenia PSA w pierwszych 3–6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia była stosowana do oceny leczenia RGK przez ostatnie dziesięciolecia [1, 2].

Wyjściowa wartość PSA może odzwierciedlać rozległość przerzutów, niemniej niektóre raki słabo zróżnicowane nie wydzielają PSA. Wartość prognostyczna stężenia PSA jest różnie oceniana w piśmiennictwie, dlatego nie należy go brać pod uwagę przy przewidywaniu czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [3].

Odpowiedź na leczenie może być oceniana z wykorzystaniem zmiany stężenia PSA w surowicy jako zastępczego punktu końcowego po rozpoczęciu leczenia hormonalnego. Chorzy z najniższym całkowitym stężeniem PSA (<0,2 ng/ml) osiągnęli lepsze przeżycie w porównaniu z chorymi z PSA 0,2–4,0 ng/ml lub >4,0 ng/ml [4]. Podobne wnioski wyciągnięto z innych badań dotyczących zaawansowanego miejscowo i przerzutowego RGK [5, 6]. Wartości stężeń PSA okazały się równie istotne dla chorych otrzymujących leczenie hormonalne z powodu narastania PSA po leczeniu radykalnym (prostatektomia radykalna, radioterapia). U chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenie wykazano również najdłuższe przeżycie [7, 8].

Pomimo użyteczności PSA w określaniu odpowiedzi na leczenie u poszczególnych chorych, jego ostateczna rola jako zastępczego punktu końcowego w badaniach klinicznych pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji [9]. Po wstępnej fazie odpowiedzi na leczenie hormonalne należy regularnie obserwować chorych pod kątem rozwoju raka hormonoopornego i leczenia powikłań, ponieważ kliniczna progresja RGK M1 występuje po średnio 12–18 miesiącach leczenia. Ustalono, że regularna kontrola stężenia PSA u chorych niezgłaszających objawów klinicznych pozwala na wcześniejsze rozpoznanie wznowy biochemicznej, ponieważ wzrost PSA poprzedza zwykle o kilka miesięcy wystąpienie objawów klinicznych. Niemniej, PSA nie jest wiarygodnym markerem wznowy i nie może być jedynym badaniem stosowanym podczas obserwacji. Opisywano progresję kliniczną choroby (zwykle bóle kostne) u chorych, u których stężenie PSA było prawidłowe.

15.3.2. Monitorowanie poziomu kreatyniny, hemoglobiny i czynności wątroby

Monitorowanie poziomu kreatyniny ma pewną wartość, ponieważ w przypadku RGK zaawansowanego pozwala wskazać na zastój w górnych drogach moczowych wymagający odbarczenia metodą przeszłonkowej nefrostomii lub poprzez umieszczenie w górnych drogach moczowych cewnika podwójnie zagiętego.

Wartości hemoglobiny i czynnościowych testów wątrobowych mogą sugerować progresję choroby i/lub toksyczność leczenia hormonalnego, co może skłonić do przerywania hormonoterapii (np. toksyczne uszkodzenie wątroby spowodowane niesteroidowymi antyandrogenami).

Należy jednak pamiętać, że podczas leczenia hormonalnego eliminującego wydzielanie androgenów dochodzi do zmniejszenia wartości hemoglobiny o około 20% [10].

Oznaczenie wartości fosfatazy zasadowej (PAP) oraz jej izoenzymów swoistych dla tkanki kostnej można wykorzystać dla oceny chorych z RGK M1b. Zaletą tych markerów jest ich niezależność od leczenia hormonalnego, w przeciwieństwie do PSA. Należy jednak pamiętać, że zwiększenie aktywności PAP w surowicy może być wynikiem osteoporozy wywołanej leczeniem hamującym wydzielanie androgenów [11]. W takich sytuacjach pomocne jest oznaczenie frakcji kostnej PAP.

15.3.3. Zdjęcia rentgenowskie kości, ultrasonografia i zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej

U chorych niezgłaszających objawów klinicznych i z prawidłowym stężeniem PSA w surowicy nie należy wykonywać rutynowo zdjęć rtg kości podczas kolejnych wizyt kontrolnych, ponieważ progresja choroby może być rozpoznana w sposób bardziej wiarygodny poprzez monitorowanie stężenia PSA, co jest bardziej korzystne również z punktu widzenia ekonomii [12–14].

Ponadto interpretacja zdjęć rtg kości bywa trudna, a obecność nowych miejsc ubytku tkanki kostnej lub progresja istniejących wcześniej zmian u chorych bez objawów klinicznych nie wymagają zmiany postępowania terapeutycznego. W przypadku podejrzenia progresji choroby na podstawie badań klinicznych czy laboratoryjnych wskazane może być wykonanie zdjęcia klatki piersiowej lub badania ultrasonograficznego nerek i wątroby. Niemniej, należy dobitnie podkreślić, że badania te mają uzasadnienie w rutynowej obserwacji chorych niezgłaszających objawów klinicznych. U chorych na raka hormonoopornego badania podczas obserwacji należy dobierać indywidualnie, w sposób najlepiej umożliwiający utrzymanie dobrej jakości życia pacjenta.

Podczas długoterminowego leczenia mającego na celu obniżenie wartości androgenów (ADT) można polecić regularne pomiary gęstości kości (BMD) (poziom dowodu: 3) na podstawie wyjściowego T-score (stosunek gęstości mineralnej kości BMD osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej) [15]: co 2 lata, jeśli wyjściowa wartość T-score $<1,0$, lub raz w roku, jeśli T-score zawiera się w przedziale od 1,0 do 2,5 – przy braku innych powiązanych czynników ryzyka. W przeciwnym razie aktywne monitorowanie i leczenie powinno być wdrożone z chwilą rozpoczęcia ADT.

15.4. Monitorowanie stężenia testosteronu

Większość chorych na RGK otrzymująca analogi LHRH osiąga wartości kastracyjne lub nawet wartości poniżej kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy (<20 ng/dl). Niemniej, u około 13–38% chorych nie stwierdza się tych stężeń, a 2–17% chorych nie osiąga stężenia testosteronu w surowicy nawet poniżej 50 ng/dl [16–18]. Ponadto, u niektórych mężczyzn stwierdza się okresowe podwyższenie stężenia testosteronu przy ponownym podaniu agonisty LHRH, co definiuje się jako *acute on-chronic effect* (gwałtowny wzrost wartości testosteronu przy długotrwałe utrzymującym się stężeniu kastracyjnym) [19]. Podwyższenie stężenia testosteronu może być też obserwowane w dowolnym czasie podczas leczenia, gdy występuje jako *breakthrough responses* (wzrost stężenia testosteronu powyżej 50 ng/dl pomiędzy iniekcjami analogu LHRH), u około 2–13% chorych leczonych agonistami LHRH [20–22].

Do dzisiaj niewiele wiadomo na temat optymalnej wartości testosteronu koniecznej do osiągnięcia w najbardziej skutecznej opcji leczenia RGK. Na podstawie ostatnich badań przypuszczano, że niższe wartości testosteronu mogą oznaczać poprawę wyników leczenia. Analiza wyników 73 mężczyzn dotkniętych nieprzerzutowym RGK i otrzymujących leczenie hormonalne [23] wykazała, że chorzy, u których stwierdzano przełomy testosteronu (*breakthrough responses*) mieli krótszy okres przeżycia bez progresji biochemicznej. Średnie przeżycie bez progresji niezależnej od androgenów u chorych z przełomami testosteronowymi (*breakthrough responses*: wzrost >32 ng/dl) wynosiło 88 miesięcy (95% CI: 55–121) wobec 137 miesięcy (95% CI: 104–170) u chorych bez przełomów testosteronowych ($p < 0,03$). W retrospektywnym badaniu, którym objęto 129 chorych na przerzutowego RGK otrzymujących agonistów LHRH wykazano, że ryzyko zgonu było istotnie związane ze stężeniem testosteronu w surowicy po 6 miesiącach leczenia [24].

W świetle tych wyników określenie stężenia testosteronu w surowicy, podobnie jak stężenia PSA, powinno być wzięte pod uwagę jako część postępowania kliniczno-diagnostycznego u chorych otrzymujących LHRH. Okres, w którym należy dokonać pierwszego pomiaru stężenia testosteronu, nie jest jasno określony. Pierwsza ocena może być wykonana w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia LHRH celem weryfikacji, czy osiągnięto nadir testosteronu przed ponownym podaniem agonisty. Badanie stężenia testosteronu co 6 miesięcy może być stosowane dla oceny skuteczności leczenia oraz celem potwierdzenia utrzymywania się jego stężenia kastracyjnego.

Zmiana agonisty LHRH lub orchiektomia są postępowaniem dopuszczalnym, jeśli nie są dziełem przypadku. U chorych z narastającym stężeniem PSA i/lub klinicznymi objawami progresji wartość testosteronu musi być oceniana we wszystkich przypadkach celem potwierdzenia hormonooporności.

15.5. Monitorowanie powikłań metabolicznych

Leczenie obniżające poziom testosteronu (ADT) przynosi korzyści chorym na raka stercza, niemniej niejednokrotnie jest związane z większą liczbą powikłań niż spodziewane. Najczęstszymi z nich, spowodowanymi niskim stężeniem testosteronu, są: uderzenia gorąca, brak libido, zaburzenia wzrodu, ginekomastia czy utrata gęstości masy kostnej. Ponadto, wyniki ostatnich badań wskazują, że mężczyźni z niskimi wartościami testosteronu charakteryzują się wyższą zapadalnością na powikłania metaboliczne, takie jak: insulinooporność [25–27], miażdżyca tętnic [25, 26], cukrzyca [28, 30] i zespół metaboliczny [31, 32]. Krótkotrwała ADT (3–6 miesięcy) prowadzi do rozwoju insulinooporności [25–27], podczas gdy długoterminowa ADT (12 miesięcy lub dłużej) może indukować hiperglikemię i cukrzycę [29]. Inne opracowania wskazują, że zespół metaboliczny jest obecny u ponad 50% mężczyzn otrzymujących długoterminową ADT, predysponując ich do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [33]. U chorych z zespołem metabolicznym stwierdza się 3-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej i innych chorób sercowo-naczyniowych [34], co stanowi najczęstszą przyczynę zgonu u chorych z rakiem stercza, przekraczając tym samym śmiertelność z powodu choroby zasadniczej [35].

W świetle tych wyników konsultacja kardiologiczna może być uzasadniona u mężczyzn z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, a także u chorych powyżej 65. roku życia przed rozpoczęciem ADT. Wszyscy chorzy powinni być poddani badaniom przesiewowym w kierunku cukrzycy, polegającym na oznaczeniu glikemii na czczo oraz wartości Hb1Ac (na początku i po 3 miesiącach leczenia). U wybranych chorych zaleca się wykonanie testów tolerancji glukozy. Mężczyźni z nieprawidłową glikemią na czczo i/lub cukrzycą powinni zostać poddani ocenie endokrynologicznej. Chorzy leczeni metodą ADT powinni być informowani o konieczności zmiany stylu życia (dieta, ćwiczenia fizyczne, zaprzestanie palenia, itd.) oraz równoległe leczeni z powodu cukrzycy, hiperlipidemii i/lub nadciśnienia tętniczego w przypadku występowania u nich tych chorób [36, 37]. Monitorowanie glikemii na czczo, lipidogram oraz oznaczanie ciśnienia krwi są zalecane u wszystkich chorych otrzymujących długoterminową ADT. Stosunek ryzyka do korzyści ADT powinien być zawsze wzięty pod uwagę u chorych z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie wówczas, gdy jest możliwe opóźnienie rozpoczęcia ADT [38, 39].

15.6. Kiedy należy prowadzić obserwację?

Po rozpoczęciu leczenia hormonalnego zaleca się kontrolę po 3 i 6 miesiącach. W przypadku wystąpienia progresji wytyczne muszą być zindywidualizowane.

15.6.1. Chorzy na RGK bez przerzutów (M0)

W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie, tzn. poprawy objawowej, dobrego stanu psychicznego, dobrej współpracy z chorym podczas leczenia i stężenia PSA <4 ng/ml, wizyty kontrolne należy ustalać co 6 miesięcy.

15.6.2. Chorzy na RGK z przerzutami (M1)

W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie, tzn. poprawy objawowej, dobrego stanu psychicznego, dobrej współpracy z chorym podczas leczenia i stężenia PSA <4 ng/ml, wizyty kontrolne należy ustalać co 3–6 miesięcy. Chorych należy informować o możliwości pojawienia się pewnych objawów klinicznych sugerujących ucisk na rdzeń kręgowy oraz o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

15.6.3. Chorzy na RGK hormonoopornego

Chorzy, u których stwierdza się progresję choroby lub chorzy niespełniający kryteriów wymienionych powyżej wymagają indywidualnego schematu wizyt kontrolnych.

15.7. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu hormonalnym

Zalecenia	GR
Chorych należy poddać badaniom kontrolnym po 3 i 6 miesiącach od początku leczenia.	B
Do rutynowych badań należą: oznaczenie stężenia PSA, DRE, oznaczenie stężenia testosteronu, ocena objawów klinicznych, ocena odpowiedzi na leczenie i ewentualnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.	
Schemat obserwacji musi zostać dobrany indywidualnie, w zależności od objawów klinicznych, czynników prognostycznych i zastosowanego leczenia.	C
Chorym na RGK bez przerzutów (M0), u których odpowiedź na leczenie jest dobra, wizyty kontrolne wyznacza się co 6 miesięcy; wizyta powinna obejmować co najmniej zebranie wywiadu dotyczącego choroby zasadniczej, DRE i oznaczenie PSA w surowicy.	C
Chorym na RGK w przerzutami (M1), u których odpowiedź na leczenie jest dobra, wizyty kontrolne należy wyznaczać co 3–6 miesięcy. W obserwacji należy uwzględnić wywiad odnoszący się do choroby zasadniczej, DRE i oznaczenie stężenia PSA, a często również oznaczenie stężenia hemoglobiny, kreatyniny i fosfatazy zasadowej w surowicy.	C
Chorzy na RGK (szczególnie w stopniu M1b) powinni być informowani o ewentualnej progresji objawów klinicznych, które mogłyby sugerować ucisk rdzenia kręgowego. W przypadku progresji choroby lub braku odpowiedzi na zastosowane leczenie obserwacja musi być zindywidualizowana.	C
Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań obrazowych u chorych w stanie stabilnym.	B

GR = stopień zaleceń

Konsultacja merytoryczna: dr hab. n. med. **Piotr Chłosta**, FEBU, prof. nadzw.

15.8. Piśmiennictwo

1. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987 Nov; 138(5): 1181–1184.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2444720>
2. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989; 4: 323–328.
3. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993 Nov; 20(4): 749–756.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505983>
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford DE, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24): 3984–3990.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
5. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep; 168(3): 995–1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187207>
6. Collette L, de Reijke TM, Schröder FH; EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003 Aug; 44(2): 182–189.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875936>
7. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Cote K, Sun L, Lubeck D, Renshaw AA, Loffredo M, Chen M. Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Natl Cancer Inst* 2004 Apr; 96(7): 509–515.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069112>
8. Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005 Sep; 23(27): 6556–6560.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170163>

9. Collette L, Burzykowski T, Carroll KJ, Newling D, Morris T and Schroder FH. Is prostate antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. *J Clin Oncol* 2005 Sep; 23(25): 6139–6148.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135480>
10. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997 Jun; 79(6): 933–941.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202563>
11. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Aug; 58(2 Suppl 1): 101–107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461>
12. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep; 70(3): 295–298.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920>
13. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 May; 145(5): 907–923.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707989>
14. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992; 65(778): 861–864.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384917>
15. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2003; 21(5): 392–398.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551>
16. Tombal B, Berges R. Corrigendum to: How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? [*Eur Urol Suppl* 4/8 (2005) 30-6]. *Eur Urol* 2006; 49(5): 937.
17. Morote J, Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Cecchini L, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006; 77(2): 135–138.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888418>
18. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Jan; 49(1): 54–58; discussion 58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314038>
19. Sharifi R, Browneller R; Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep; 168(3): 1001–1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187208>
20. Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004 Dec; 64(6): 1177–1181.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596193>
21. Fontana D, Mari M, Martinelli A, Boccafoschi C, Magno C, Turriziani M, Maymone SS, Cunico SC, Zanollo A, Montagna G, Frongia M, Jacobellis U. 3-month formulation of goserelin acetate ('Zoladex' 10.8-mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian, open, multicenter trial. *Urol Int* 2003; 70(4): 316–320.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740498>
22. Khan MS, O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998; 60(1): 33–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519419>
23. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct; 178(4 Pt 1): 1290–1295.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>

24. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010 Mar 1; 105(5): 648–651.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747358>
25. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep; 86(9): 4261–4267.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549659>
26. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003 Feb; 104(2): 195–201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546642>
27. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1305–1308.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
28. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000 Apr; 23(4): 490–494.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857940>
29. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006 Feb; 106(3): 581–588.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388523>
30. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology* 2007 Dec; 70(6): 1104–1108.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158027>
31. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036–1041.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111517>
32. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618–2623.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687322>
33. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20; 24(24): 3979–3983.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
34. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 516–524.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537>
35. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2285–2290.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804>
36. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jun; 93(6): 2042–2049.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349064>
37. Mohile SG, Mustian K, Bylow K, Hall W, Dale W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jun; 70(3): 235–255.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952456>
38. Schwandt A, Garcia JA. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009 May; 19(3): 322–326.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318949>
39. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009 May; 181(5): 1998–2006; discussion 2007–2008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>

16. Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej występującej po leczeniu radykalnym

16.1. Wprowadzenie

Metody mające na celu wyeliminowanie nowotworu, takie jak radykalne wycięcie stercza (prostatektomia) czy radioterapia radykalna, są uzasadnionym postępowaniem leczniczym w przypadku RGK bez przerzutów. Udoskonalenie techniki chirurgicznej oraz technik napromieniania doprowadziło do poprawy skuteczności leczenia radykalnego oraz zmniejszenia ryzyka powikłań w tym względzie. Niemniej, pomimo tych osiągnięć, nadal istnieje istotne ryzyko nawrotu raka po leczeniu radykalnym. Odsetek chorych, u których w okresie 10 lat dochodzi do nawrotu miejscowego lub do powstania przerzutów, zawiera się w przedziale od 27% do 53%, a odsetek chorych, którzy zostaną poddani leczeniu uzupełniającemu drugiego rzutu w ciągu 5 lat od leczenia radykalnego wynosi od 16 do 35% [1–6].

16.2. Definicje

16.2.1. Definicja niepowodzenia leczenia

Wcześniej „niepowodzenie leczenia” (*treatment failure*) określano jako nawrót kliniczny stwierdzany na podstawie badania DRE lub na podstawie rozpoznania przerzutów. Obecnie „niepowodzenie leczenia” określa się na podstawie wzrostu stężenia PSA. Pound i wsp. wykazali, że u chorych obserwowanych przez co najmniej 5 lat nigdy nie doszło do nawrotu raka bez towarzyszącego mu wzrostu stężenia PSA [7].

Granice stężenia PSA, których przekroczenie świadczy o niepowodzeniu leczenia metodą prostatektomii radykalnej oraz metodą radioterapii, różnią się. Przyjęto, że o nawrocie RGK po załonowej prostatektomii radykalnej świadczy stężenie PSA wynoszące $>0,2$ ng/ml w dwóch kolejnych oznaczeniach [6, 8]. Niemniej, najbardziej odpowiednia definicja progresji biochemicznej po RP nie została nadal sformułowana.

W retrospektywnej analizie wyników 2782 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii (RP) z powodu RGK ograniczonego do narządu. Amling i wsp. [9] wyznaczyli najlepszą wartość odcięcia PSA definiującą wznowę biochemiczną. W przypadku wykrycia wznowy biochemicznej wzrost stężenia PSA stwierdzano u 49%, 62% i 72% chorych z wartością PSA odpowiednio 0,2 ng/ml, 0,3 ng/ml i 0,4 ng/ml. Z przedstawionych danych wynika, że jedynie połowa chorych z PSA równym 0,2 ng/ml rozwinie progresję RGK, a pozostali mogą zostać poddani jedynie obserwacji [9]. Podobne dane zaprezentowali w 2006 roku Stephenson i wsp. [10], którzy zaproponowali wartość PSA $\geq 0,4$ ng/ml jako najlepszą wartość odcięcia, pomocną w wyjaśnianiu rozwoju odległych przerzutów. Wykorzystano w tym badaniu 10 dostępnych definicji, określonych na podstawie retrospektywnej analizy 75 chorych, którzy rozwinęli odległe przerzuty po RP. Wartość PSA $\geq 0,4$ ng/ml jest zatem odpowiednia do zdefiniowania progresji o znaczeniu klinicznym wymuszającym leczenie ratunkowe.

Przekonującym kryterium rozpoznania wznowy biochemicznej po radioterapii, zgodnie z rekomendacjami ASTRO, jest stopniowy wzrost stężenia PSA w trzech kolejnych oznaczeniach [11].

Bieżąca definicja wskazuje na wznowę w przypadku wzrostu stężenia PSA ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, niezależnie od stężenia nadiru PSA [12].

16.2.2. Definicja nawrotu

- Po RP wartość PSA $>0,2$ ng/ml potwierdzona w dwu kolejnych oznaczeniach oznacza nawrót raka.
- Po radioterapii wartość PSA 2 ng/ml powyżej nadiru osiągniętego po radioterapii oznacza nawrót raka.

16.3. Nawrót miejscowy lub uogólniony

Podstawowe znaczenie dla dalszego postępowania, po wykryciu wznowy biochemicznej, ma rozstrzygnięcie, czy nawrót RGK ma charakter miejscowy, czy jest uogólniony (przerzuty). U około 50% chorych, u których dochodzi do wznowy po załonowej prostatektomii radykalnej, ma ona charakter miejscowy, u pozostałych tylko uogólniony lub miejscowy i uogólniony [11].

Istotnymi miernikami pomocnymi w różnicowaniu między nawrotem miejscowym i uogólnionym są:

- czas narastania PSA po leczeniu operacyjnym;
- tempo wzrostu PSA (PSA V);
- PSA DT;

- stopień złośliwości histopatologicznej;
- wynik złośliwości histopatologicznej preparatu pooperacyjnego w skali Gleasona.

Wzrost stężenia PSA, który następuje w pierwszych dwóch latach po operacji, przemawia za wznową uogólnioną [12]. Badania wykazały, że mediana czasu podwojenia PSA (PSA DT) ≤ 4 miesięcy może być zależna od choroby uogólnionej, podczas gdy mediana PSA DT ≥ 12 miesięcy przepowiada wznowę miejscową [13]. Na podstawie wyników jednego badania stwierdzono [14], że PSA V $< 0,75$ ng/ml/rok wystąpiło u 94% chorych ze wznową miejscową, podczas gdy 56% chorych z przerzutami odległymi osiągało tempo wzrostu PSA $> 0,75$ ng/ml/rok. Nie ma wskazań do wykonywania biopsji zespolenia pęcherzowo-cewkowego pod kontrolą USG celem rozpoznania miejscowego nawrotu, ze względu na niewielką czułość i niską wartość przepowiadającą tej metody, zwłaszcza u chorych z narastającym stężeniem PSA $< 1,0$ ng/ml.

U chorych po radioterapii narastające powyżej nadiru PSA jest wskaźnikiem wznowy miejscowej, szerzenia się ogólnego choroby lub połączenia obu tych sytuacji [11, 14–16]. Niemniej, z powodu dobrze znanego zjawiska odbicia PSA, wznowa biochemiczna jest określana jako wzrost PSA 2 ng/ml powyżej nadiru PSA według wytycznych ASTRO. Późne i powolne narastanie stężenia PSA po radioterapii jest jedynie wskaźnikiem wznowy miejscowej.

Nawrót miejscowy jest definiowany jako:

- obecność komórek RGK w preparacie z biopsji stercza co najmniej 18 miesięcy lub dłużej od radioterapii radykalnej, skojarzona z narastaniem stężenia PSA. Biopsja stercza jest uzasadniona wyłącznie u tych chorych, którzy są kandydatami do wdrożenia leczenia ratunkowego drugiego rzutu z intencją leczenia radykalnego

oraz

- brak cech choroby uogólnionej w badaniu CT lub MRI bądź scyntygrafii kości.

16.3.1. Definiowanie wznowy miejscowej lub uogólnionej

- Wznowę miejscową po PR przewiduje się z 80% prawdopodobieństwem na podstawie wzrostu PSA > 3 lata od RP, PSA DT ≥ 11 miesięcy, Gl.s. ≤ 6 i stopnia zaawansowania \leq pT3a pN0, pTx R1.
- Wznowę uogólnioną po RP przewiduje się z dokładnością $> 80\%$ na podstawie wzrostu PSA < 1 rok od RP, PSA DT 4–6 miesięcy, Gl.s. 8–10 i stopień pT3b, pTx pN1.
- Wznowa miejscowa po radioterapii jest potwierdzana przez dodatni wynik biopsji stercza i ujemne wyniki badań obrazowych.
- Biopsja stercza po radioterapii jest niezbędna wyłącznie w przypadkach leczenia ratunkowego, takiego jak radykalna prostatektomia u wybranych chorych.

16.4. Ocena progresji PSA

Przed zastosowaniem rozbudowanej diagnostyki w przypadku wzrostu PSA po leczeniu radykalnym chorych należy zaliczyć do grupy kandydatów do leczenia ratunkowego lub do grupy pacjentów wymagających leczenia systemowego. Badania dodatkowe należy wykonywać wówczas, gdy ich wyniki przełożą się na odpowiednie decyzje terapeutyczne.

W ostatnich latach u większości chorych, u których stwierdza się progresję po leczeniu radykalnym, wykonuje się badanie fizykalne, ultrasonograficzne, badania rentgenowskie lub biopsję okolicy po usuniętym sterczu oraz zespolenia cewkowo-pęcherzowego.

Korzyść z wykonywania tych badań u chorych, u których progresja ma charakter bezobjawowy i świadczy o niej jedynie wznowa biochemiczna, jest niewielka. Lange i wsp. [14] wykazali, że wznowa biochemiczna poprzedza wznowę kliniczną o 6–48 miesięcy. Badanie DRE nie ma zastosowania u chorych z niewykrywalnym lub bardzo niskim stężeniem PSA. W ostatnim badaniu Öbek i wsp. [17] wykazali, że jedynie 4/72 chorych (5,5%) z nawrotem PSA po RP osiągnęło nieprawidłowy wynik DRE.

Badania obrazowe są wykonywane celem zróżnicowania nawrotu miejscowego od uogólnionego oraz dla zaoferowania najlepszego sposobu leczenia. Niemniej, należy mieć na uwadze ograniczoną czułość większości badań obrazowych dla uwidocznienia położenia anatomicznego nawrotowego RGK przy wartościach PSA nieprzewyższających 0,5 ng/ml lub 1,0 ng/ml.

16.4.1. Postępowanie diagnostyczne w przypadku nawrotu biochemicznego po RP

W przypadku wzrostu stężenia PSA po leczeniu radykalnym tradycyjnie wykonuje się scyntyografię kości oraz CT brzucha. Jednak czułość i swoistość tych metod obrazowania jest niewielka, można je zatem pominąć w ramach rutynowego badania chorych, u których doszło do wznowy biochemicznej, bez szkody dla nich. Ostatnio Cher i wsp. [18] poddali ocenie 144 scyntygramy kości wykonane u 93 chorych, u których doszło do wznowy biochemicznej po załonowej prostatektomii radykalnej. U 122 z nich operacja była jedyną metodą leczenia, 22 chorych poddano ponadto neoadjuwantowemu lub adjuwantowemu leczeniu hormonalnemu. Wynik dodatni, świadczący o istnieniu przerzutów, stwierdzono odpowiednio w 4,1% i 27% scyntygrafii; najmniejsze stężenie PSA u chorych nieleczonych hormonalnie, u których wynik scyntygrafii był dodatni, wynosiło 46 ng/ml, natomiast u chorych poddanych hormonalnemu leczeniu uzupełniającemu – 15,47 ng/ml.

Prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku scyntygrafii u chorych, u których stężenie PSA nie przewyższa 40 ng/ml, wynosi $\leq 5\%$. Podobne dane uzyskali inni autorzy, wskazując, że chorzy z dodatnim wynikiem scyntygrafii kości uzyskiwali średnie wartości PSA >60 ng/ml, PSA V u tych chorych wynosiło średnio 22 ng/ml/rok [19, 20].

Analiza regresji logistycznej wskazuje, że PSA i PSA V są predyktorami wyniku badania scyntygrafii kości, a ponadto PSA V pozwala przewidzieć wynik badania CT. Prawdopodobieństwo dodatnich wyników scyntygrafii kości i dodatniego wyniku CT wynosiło odpowiednio 9,4% i 14% spośród 132 analizowanych chorych ze wznową biochemiczną. Jednak Johnstone i wsp. [21] wykazali, że prawdopodobieństwo przewidzenia dodatniego wyniku scyntygrafii kości różni się nieco w grupie poddanej załonowej prostatektomii radykalnej w porównaniu z grupą poddaną radioterapii radykalnej; wynosi odpowiednio 5% i 30%.

W podsumowaniu należy podkreślić, że scyntygrafia kości i CT nie mają szczególnej wartości diagnostycznej, z wyłączeniem chorych, u których PSA >20 ng/ml lub PSA V >20 ng/ml/rok. Przydatną techniką wykrywania nawrotu miejscowego po RP może być badanie MRI z zastosowaniem cewki doodbytniczej [22]. W cytowanym opracowaniu wznowę miejscową rozpoznano u 81% spośród 48 chorych ze średnim stężeniem PSA 2 ng/ml.

W innym badaniu analizie poddano 72 mężczyzn ze wznową biochemiczną po RP, celem oceny skuteczności MRI z cewką doodbytniczą w rozpoznawaniu nawrotu miejscowego [23]. Średnia wartość PSA wynosiła $1,23 \pm 1,3$ ng/ml, a badanie wykonano w technice MRI 1,5T. Uzyskane wyniki zestawiono z dostępnymi danymi dotyczącymi wznowy miejscowej tj.:

- wynikami uzyskanymi w wyniku biopsji okolicy po usunięciu sterczu;
- wynikami PET (pozytonowej tomografii emisyjnej) z wykorzystaniem cholicy;
- obniżenia lub narastania stężenia PSA po radioterapii obszaru miednicy;
- zmian wartości PSA podczas aktywnej obserwacji chorych.

Czułość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość przepowiadająca oraz dokładność doodbytniczego MRI bez wzmocnienia wynosiły odpowiednio 61,4%, 82,1%, 84,4%, 57,5% i 69,4%, a te same cechy w badaniu MRI ze wzmocnieniem 84,1%, 89,3%, 92,5%, 78,1% i 86,1%. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy dokładnością i czułością w dwóch ocenach ($\chi^2 = 5,33$, $p = 0,02$ i $\chi^2 = 9,00$, $p = 0,0027$).

Mimo iż endorektalna MRI wydaje się techniką czułą i stwarzającą szansę lepszego przewidzenia nawrotu miejscowego po RP, to obecnie nie może zostać uznana za rutynową metodę obrazowania u wszystkich chorych ze wznową biochemiczną. Dzieje się tak, ponieważ różnicowanie pomiędzy nawrotem miejscowym a biochemicznym ma miejsce przy wartościach PSA już poniżej 0,5 ng/ml (patrz rozdział 16.6). Dla tych stężeń PSA wartość MRI z cewką doodbytniczą charakteryzuje się w dalszym ciągu niską dokładnością i czułością.

Pozytonową tomografię emisyjną z powodzeniem stosuje się w przypadkach wielu nowotworów celem wczesnego rozpoznania nawrotu miejscowego lub uogólnionego. W przypadku RGK istnieje niewiele opublikowanych danych potwierdzających kliniczną skuteczność PET w tym względzie, chociaż dostępne wyniki badań są obiecujące [23, 24]. Należy jednak pamiętać, że wychwytywanie ^{14}C -cholicy nie jest swoiste dla RGK i może mieć miejsce z powodu wewnątrzsterczowych zmian zapalnych.

W analizie obejmującej 31 chorych ze wznową biochemiczną po RP badanie PET z zastosowaniem ^{11}C -octanu wykazało wyższą czułość i swoistość w wykrywaniu wznowy miejscowej w przypadku PSA >1 ng/ml [24]. W innym badaniu, u 43 chorych z nowo rozpoznany RGK, stwierdzono istotną zależność pomiędzy wychwytem ^{11}C -choliny i wewnątrzsterczowym umiejscowieniem RGK, co potwierdzono w ocenie patomorfologicznej preparatów po RP [25]. Podobne wyniki uzyskano w wykrywaniu wznowy miejscowej raka stercza po radioterapii [26]. Niemniej czułość wykrywania ekspansji pozasterczowej RGK okazała się istotnie niższa w przypadku ^{11}C -PET w porównaniu z MRI.

Aktualne badanie oceniające rolę PET/CT z zastosowaniem ^{11}C -choliny u chorych ze wznową biochemiczną po RP pozwoliło na stwierdzenie jego zależności od PSA: czułość wykrycia lokalizacji przerzutów wynosiła 20–36% u chorych z PSA ≤ 1 ng/ml, a zwiększyła się do 63–83% u chorych z PSA ≥ 3 ng/ml [27–30].

W roku 2009 Castelucci i wsp. [31] oceniali wpływ całkowitego PSA w czasie PET/CT z zastosowaniem ^{11}C -choliny (*trigger* PSA), PSA V i PSA DT na odsetek wykrycia wznowy w PET/CT u 190 chorych ze wznową biochemiczną po RP (średnia 4,2; mediana 2,1, zakres 0,2–25,4 ng/ml). W badaniu PET/CT z zastosowaniem ^{11}C -choliny wykryto wznowę choroby w 74 na 190 przypadków (38,9%). Odsetek rozpoznań RGK w badaniu PET/CT wynosił 25%, 41% i 67% w 4 podgrupach PSA:

- 19% w grupie PSA ≤ 1 ng/ml (51 chorych);
- 25% w grupie PSA $1 < \text{PSA} \leq 2$ ng/ml (39 chorych);
- $2 < \text{PSA} \leq 5$ ng/ml (51 chorych);
- PSA > 5 ng/ml (49 chorych).

Wartości *trigger* PSA wykazały istotnie statystyczną różnicę pomiędzy chorymi z dodatnimi wynikami PET (mediana PSA 4 ng/ml) a chorymi z ujemnymi wynikami (mediana PSA 1,4 ng/ml) ($p = 0,0001$) z optymalną wartością odcięcia dla *trigger* PSA wynoszącą 2,43 ng/ml. U 106 chorych PSA DT i PSA V różniły się pomiędzy grupami z dodatnimi wynikami PET ($p = 0,04$) a grupami z ujemnymi wynikami PET ($p = 0,03$) w sposób istotny statystycznie. Odsetek dodatnich rozpoznań PET/CT wynosił 12%, 34%, 42% i 70% odpowiednio u chorych z PSA V < 1 ng/ml/rok (33 chorych), $1 < \text{PSA V} \leq 2$ ng/ml/rok (26 chorych), $2 < \text{PSA V} \leq 5$ ng/ml/rok (19 chorych) i PSA V > 5 ng/ml/rok (28 chorych). Odsetek dodatnich rozpoznań PET/CT wynosił 20%, 40%, 48% i 60% odpowiednio u chorych z PSA DT > 6 miesięcy (45 chorych), $4 < \text{PSA DT} \leq 6$ miesięcy (20 chorych), $2 < \text{PSA DT} \leq 4$ miesięcy (31 chorych), a PSA DT ≤ 2 miesięcy (10 chorych).

Ostateczna rola PET/CT z zastosowaniem choliny w wykrywaniu wznowy miejscowej lub choroby uogólnionej w przypadku nawrotu biochemicznego po radioterapii jest niejasna i oparta na niewielkiej liczbie badań [32, 33]. Dlatego sformułowanie zaleceń odnoszących się do PET/CT w RGK nie jest obecnie możliwe. Czułość PET w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych jest niepotwierdzona, a rutynowe zastosowanie ^{11}C -PET w tym względzie nie może być zalecane, szczególnie nie przy wartościach PSA < 1 ng/ml.

Innowacyjnym postępowaniem diagnostycznym może być wykonanie immunoscyntygrafii z użyciem przeciwciała monoklonalnego znakowanego radioizotopem, swoistego w stosunku do PSMA (111- *indium capromab pendetide*). Ogólna dokładność tej metody, stosowanej przede wszystkim w celu wykrycia miejsca nawrotu RGK u chorych, u których jedynym przejawem nawrotu po załonowej RP jest nawrót biochemiczny, sięga 81% [34–37]. Wartość diagnostyczną tej metody, niezależną od stężenia PSA, ocenia się na 60–80%. Badanie to, ujawniając miejsce wznowy, może zatem ułatwić określenie sposobu jej leczenia. W ostatnim badaniu [35], obejmującym 255 chorych ze wznową PSA $< 4,0$ ng/ml po RP, wykazano 72% wychwyty znacznika w zakresie stężeń PSA 0,1–4,0 ng/ml. Około 31%, 42% i 25% chorych osiągało odpowiednio wychwyty miejscowy, lokoregionalny i wychwyty odległy, umożliwiając leczenie celowane zależnie od umiejscowienia wznowy.

Niemniej, doświadczenie kliniczne dotyczące immunoscyntygrafii jest zbyt ograniczone, aby badanie to można było zalecać do stosowania rutynowego.

Badaniem powszechnie stosowanym w celu wykluczenia nawrotu miejscowego po RP lub radioterapii radykalnej jest biopsja zespolenia pęcherzowo-cewkowego i jego okolicy lub biopsja stercza (po radioterapii), wykonywana pod kontrolą TRUS. Niemniej jednak, rutynowe wykonywanie tego rodzaju biopsji po RP nie wydaje się uzasadnione, ponieważ zgodność jej wyników ze stanem faktycznym wynosi tylko 54% [33–37]. Jedynie w przypadku

dotadniego wyniku badania DRE lub wykrycia ogniska hypoechogenego na podstawie TRUS wzrasta do około 80%. Ponadto, wykazano silną zależność pomiędzy odsetkiem dodatnich wyników biopsji a stężeniem PSA [36–40]: odsetki dodatnich wyników biopsji, jeśli stężenie PSA zawiera się w przedziale <0,5 ng/ml >2 ng/ml, wynoszą odpowiednio 28% i 70%.

Na podstawie powyższego można stwierdzić, że oznaczanie PSA i PSA DT jest postępowaniem wystarczającym w praktyce klinicznej, a rutynowe wykonywanie biopsji zespolenia pęcherzowo-cewkowego nie jest uzasadnione. Ponadto, przeżycie wolne od wznowy PSA (*PSA-free survival*) chorych, u których istnienie wznowy miejscowej potwierdzono na podstawie biopsji, nie różni się od przeżycia chorych, u których o wznowie świadczy jedynie nawrót biochemiczny.

16.4.2. Badania diagnostyczne przy wznowie biochemicznej po radioterapii

Zgodnie z zaleceniami ASTRO nie należy wykonywać rutynowo biopsji z powodu nawrotu biochemicznego po radioterapii, z wyjątkiem tych chorych, u których rozważa się możliwość zastosowania ratującej prostatektomii radykalnej lub innych metod leczenia ratującego [15]. Niemniej jednak biopsja stercza pozwalająca na wykrycie wznowy miejscowej jest podstawą w procesie podejmowania decyzji w sprawie ratunkowej prostatektomii radykalnej u chorych ze wznową biochemiczną po radioterapii [41]. Zaleca się postawę wyczekującą do 18 miesięcy po radioterapii lub brachyterapii i 3 miesiące po krioterapii lub HIFU. Chorzy z narastającym stężeniem PSA i RGK potwierdzonym w biopsji 2 lata po radioterapii radykalnej rozwijają wznowę miejscową i mogą być kandydatami do ratującej prostatektomii radykalnej.

Bieżące badania poddały ocenie znaczenie endorektalnego MRI, spektroskopii MRI i wzmocnionego kontrastem dynamicznym MRI w rozpoznawaniu wznowy miejscowej RGK po radioterapii [42–44]. Badania te wykazały, że wznowę miejscową RGK odróżnia od zmian łagodnych niska intensywność sygnału sekwencji T2-zależnej. Endorektalne MRI i spektroskopia MRI charakteryzują się wyższą czułością w porównaniu z TRUS i biopsją pod kontrolą TRUS. Endorektalne MRI umożliwia również uzyskanie dowodów na ekspansję pozastercową oraz zajęcie pęcherzyków nasiennych z czułością i swoistością wynoszącą odpowiednio 86% i 96%. Dlatego zaleca się, by endorektalne MRI było częścią procesu diagnostycznego chorych ze wznową biochemiczną po radioterapii, zwłaszcza tych, którzy mogą być kandydatami do drugiego rzutu leczenia radykalnego.

16.4.3. Postępowanie diagnostyczne u chorych z nawrotem biochemicznym

- Po RP, CT miednicy i jamy brzusznej ma niewielką czułość i swoistość u chorych z PSA <20 ng/ml lub PSA V <2 ng/ml/rok.
- Endorektalne MRI lub PET mogą być pomocne w wykrywaniu wznowy miejscowej w przypadku PSA >1–2,0 ng/ml, ale nie należą do rutynowego zestawu badań klinicznych przeznaczonych do wczesnego wykrycia wznowy miejscowej.
- Po radioterapii wznowa miejscowa może być wykryta w biopsji wykonanej >18 miesięcy od leczenia zasadniczego.
- Endorektalne MRI umożliwia uzyskanie wartościowych danych u chorych będących kandydatami do ratunkowej prostatektomii radykalnej.

16.5. Postępowanie lecznicze w przypadku nawrotu wyłącznie biochemicznego

Czas i sposób leczenia chorych z nawrotem wyłącznie biochemicznym po RP lub radioterapii są nadal przedmiotem kontrowersji. Po okresie obserwacji chorych poddanych załonowej RP możliwościami leczenia pozostają:

- radioterapia okolicy po usunięciu sterczu;
- całkowita blokada androgenowa (CAB);
- przerywana blokada androgenowa (IAD);
- skojarzenie antyandrogenów z inhibitorami 5 α -reduktazy;
- wczesne leczenie chemio-hormonalne.

Te same metody leczenia mogą być zastosowane w przypadkach nawrotu PSA po radioterapii. Co więcej, ratunkowa prostatektomia, krioterapia lub brachyterapia mogą być wskazane u wyselekcjonowanych chorych.

16.5.1. Radioterapia w przypadkach nawrotu wyłącznie biochemicznego po RP

Trzy szeroko zakrojone badania kliniczne, kontrolowane i przeprowadzone metodą doboru losowego, zostały poświęcone adjuwantowej radioterapii wykonywanej z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego po RP [45–48]. Wyniki wszystkich trzech prób klinicznych wskazały na wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego co najmniej o 15% po 5 latach obserwacji. Największe badanie (EORTC 22911, n = 1005) i badanie najmniejsze (ARO 96 02, n = 307) wykazały się mocą statystyczną niezbędną do wykrycia korzyści w przeżyciu wolnym od wznowy biochemicznej, podczas gdy pierwszorzędnym punktem końcowym trzeciego badania, SWOG S8794 (n = 431), było jedynie przeżycie wolne od przerzutów. Trzy badania miały podobne kryteria włączenia chorych; niemniej do badania EORTC włączono także chorych w stopniu pT2R1, podczas gdy do dwóch pozostałych jedynie chorych na RGK w stopniu pT3 z dodatnimi lub bez dodatnich marginesów chirurgicznych. Należy jednak podkreślić, że odsetek chorych z dodatnimi marginesami chirurgicznymi wynosił we wszystkich trzech badaniach od 63% do 68%.

Należy również zaznaczyć, że pooperacyjna wartość PSA u chorych przed randomizacją wykazywała różnice pomiędzy trzema badaniami. W niemieckim ARO 96 02 wyłącznie chorzy z PSA <0,1 ng/ml zostali zakwalifikowani do randomizacji. W badaniu EORTC 11% chorych osiągnęło PSA >0,2 ng/ml przed randomizacją, a w badaniu SWOG – 34%. Dlatego znamienna liczba chorych uczestniczących w badaniach EORTC i SWOG otrzymała raczej 'ratunkową' radioterapię niż adjuwantową radioterapię przy nieunormowanym PSA.

Jest bardzo interesujące, że nie wszyscy chorzy w ramieniu nieotrzymującym leczenia adjuwantowego zostali poddani ratunkowej radioterapii do czasu wystąpienia wznowy biochemicznej: odroczone lub ratunkowa radioterapia obszaru po wyciętym sterczu została zastosowana u 55% chorych ze wznową biochemiczną w badaniu EORTC i u 33% w badaniu SWOG. Zatem badania nie przyniosły jednoznacznej oceny, czy adjuwantowa radioterapia daje większe korzyści od ratunkowej radioterapii, ponieważ w grupie kontrolnej jedynie połowa chorych otrzymała radioterapię w chwili nawrotu biochemicznego.

Autorzy badania EORTC sugerowali, że ratunkowa radioterapia może być równorzędna z radioterapią adjuwantową, ale pod warunkiem wartości PSA nieprzekraczającej 1 ng/ml [46]. Niemniej, jedynie badanie SWOG osiągnęło moc statystyczną dla pokazania wpływu odroczonego napromieniania, ponieważ było jedynym badaniem oceniającym przeżycie wolne od rozwoju przerzutów jako punkt końcowy próby. W badaniu SWOG chorzy z grupy kontrolnej wykazali mniejsze prawdopodobieństwo konieczności otrzymania ratunkowej radioterapii (33%). Jakkolwiek, do poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe niezbędne było uzyskanie mediany 12 lat obserwacji, co sugeruje, że terapia adjuwantowa może nie mieć znaczenia u mężczyzn z przewidywaną długością życia <10 lat [45, 47].

Radioterapii wykonywanej z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego po załonowej RP poświęcono wiele badań. Oceniono wiele czynników przepowiadających wynik leczenia, pomocnych do wyboru najbardziej optymalnej metody: obserwacji, radioterapii lub leczenia hormonalnego.

Na podstawie wielu badań potwierdzono, że stężenie PSA oznaczone przed napromienianiem ma kluczowe znaczenie dla jego ostatecznego wyniku [41–44, 49–53]:

- Wu i wsp. [49] oraz Schild i wsp. [50], przyjąwszy graniczną wartość stężenia PSA oznaczonego przed radioterapią 2,5 ng/ml, stwierdzili, że wskaźniki przeżycia wolnego od choroby wynoszą odpowiednio 53% i 76% (dla PSA ≤2,5 ng/ml) oraz 8% i 26% (dla PSA >2,5 ng/ml).
- Forman i wsp. w roku 1997 wykazali [51], że wskaźniki przeżycia wolnego od choroby mężczyzn, u których wystąpił nawrót jedynie biochemiczny, wyrażający się wartością PSA ≤2,0 ng/ml lub >2,0 ng/ml, wynoszą odpowiednio 83% i 33%.
- Nudell i wsp. w roku 1999 ocenili [44] wskaźniki przeżycia wolnego od choroby mężczyzn poddanych radioterapii z powodu wznowy wyłącznie biochemicznej po RP w sposób następujący: 58% w grupie, w której stężenie PSA wynosiło ≤1,0 ng/ml oraz 21% w przypadku PSA >1,0 ng/ml.

Na podstawie tych danych ASTRO opublikowało konsens, w którym zalecono napromienianie dawką co najmniej 64 Gy, jeśli stężenie PSA po załonowej RP wynosi <1,5 ng/ml [15]. Ponadto, ostatnie doniesienia [53–58] potwierdzają wartość wczesnej ratunkowej radioterapii, wskazując na istotną różnicę w 5-letnim przeżyciu wolnym od wznowy biochemicznej i całkowitym przeżyciu u chorych leczonych z powodu wznowy wyłącznie biochemicznej lub wyczuwalnej w DRE wznowy miejscowej. W innym badaniu, z roku 2007, Stephenson i wsp. [59] ocenili modele prognostyczne celem przewidzenia wyników leczenia metodą ratunkowej

radioterapii; badaniem objęto 1603 mężczyzn z progresją PSA po RP, operowanych w 17 północnoamerykańskich ośrodkach o referencyjności III stopnia. Autorzy wykazali zależność pomiędzy stężeniem PSA w surowicy w chwili napromieniania a wynikiem leczenia: 6-letnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej osiągnęło 48% mężczyzn z PSA <0,5 ng/ml, podczas gdy jedynie 40%, 28% i 18% mężczyzn z PSA odpowiednio 0,51–1 ng/ml, 1,01–1,5 ng/ml i >1,5 ng/ml.

W ramionach badań SWOG i EORTC nieotrzymujących leczenia adjuwantowego mediana odstępu do ratunkowej radioterapii wynosiła odpowiednio 2 i 2,2 lata. W badaniu SWOG 8974, 23% mężczyzn osiągnęło PSA >1,5 ng/ml przed ratunkową radioterapią. W subanalizie badania SWOG 8974 Swanson i wsp. wskazali w 2007 roku [60], że mężczyźni we wszystkich kategoriach stężenia PSA po prostatektomii (<0,2, 0,2–1,0, >1,0 ng/ml) osiągnęli poprawę po radioterapii ratunkowej w przeżyciu wolnym od przerzutów. Niemniej, korzyść lecznicza była najbardziej widoczna u chorych z najniższym stężeniem PSA. Powyższe dane silnie sugerują, że ratunkowa radioterapia może poprawić wyniki dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów.

W ostatnim, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu oceniającym adjuwantową i ratunkową pooperacyjną radioterapię u chorych z RGK pT3–pT4, NO, Trabulsi i wsp. w 2008 roku [61] wykazali poprawę przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej w grupie poddanej adjuwantowej radioterapii. Wydaje się interesujące, że wieloczynnikowa analiza regresji Cox wskazała, iż zarówno adjuwantowa, jak i ratunkowa radioterapia nie były niezależnymi czynnikami prognostycznymi w przeżyciu wolnym od progresji do rozwoju przerzutów, zwłaszcza wówczas, gdy zostały one skorygowane o niepożądane czynniki kliniczne i histopatologiczne. W ostatnim czasie uzyskano dane dotyczące przeżycia całkowitego chorych poddanych ratunkowej radioterapii.

W grupie mężczyzn z medianą obserwacji 9 lat po RP korzyść ratunkowej radioterapii w zmniejszeniu śmiertelności swoistej dla RGK była widoczna szczególnie u mężczyzn z PSA DT poniżej 6 miesięcy, którzy otrzymali ratunkową radioterapię w ciągu 2 lat od wzrostu PSA [62]. Sugeruje to, że miejscowa kontrola choroby może wydłużać przeżycie swoiste dla raka stercza u mężczyzn, u których wykazano ryzyko progresji do choroby uogólnionej i tym samym mniej szans na skorzystanie z (ratunkowej) radioterapii. Zasugerowano również, że mężczyźni z chorobą wolno postępującą, nawet będący w grupie ryzyka rozwinięcia uogólnionej progresji, mogą nie odnieść korzyści z ratunkowej radioterapii, ponieważ istnieje u nich niewielkie ryzyko rozwoju RGK prowadzącego do zgonu.

Dla ostatecznego wyjaśnienia tej kwestii konieczne jest prowadzenie dłuższych obserwacji w oparciu o dane pochodzące z prospektywnych badań przeprowadzanych metodą doboru losowego.

16.5.1.1. Dobór dawki, zakresu napromieniania i toksyczność

W trzech randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność adjuwantowej radioterapii stosowano dawkę niższą niż 66 Gy, która jest obecnie najczęściej stosowaną dawką w adjuwantowej i ratunkowej radioterapii. Niemniej, należy podkreślić, że w odniesieniu do wyników badań dotyczących pierwotnej radioterapii z powodu RGK zwiększenie dawki promieniowania dla chorych będących kandydatami do ratunkowej radioterapii może poprawić odpowiedź biochemiczną bez nasilania miejscowej toksyczności [63, 64]. Dawki do 70 Gy pozwalały osiągnąć lepsze wyniki przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego w porównaniu z dawką 66,8 Gy konieczną do uzyskania 50% przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej (TCD50).

Wobec nowocześniejszych technik obrazowania wydaje się uzasadnione rozważenie stosowania wyższych dawek napromieniania [65]. Dotychczasowe wyniki sugerujące, że 9% mężczyzn rozwinięło miejscową wznowę po adjuwantowej radioterapii dawką 60 Gy, stanowi silne poparcie dla argumentacji zwiększenia dawki i zakresu napromieniania [60]. Wyznaczenie zakresu napromieniania różni się nawet w 65% pomiędzy radioterapeutami leczącymi metodą adjuwantowej i ratunkowej radioterapii obszaru po wyciętym gruczole krokowym [66, 67], pomimo istnienia jednoznacznych wytycznych w tym względzie [68].

Ponadto, kluczowym zadaniem jest monitorowanie toksyczności radioterapii. W badaniu EORTC 22911 wykazano, że 3,1% chorych zostało zmuszonych do przerwania adjuwantowej radioterapii z powodu działań niepożądanych, głównie biegunki. Pomimo rzadko występującej toksyczności 3 i 4 stopnia zarówno w adjuwantowej, jak i ratunkowej radioterapii, jej wystąpienie uległo niemal podwojeniu w badaniu EORTC 22911 (2,6% względem 4,2%) i badaniu SWOG S8794, zwłaszcza pod postacią zwężeń cewki moczowej (ryzyko względne RR: 9) i nietrzymania moczu (RR: 2, 3).

16.5.2. Leczenie hormonalne (HT)

Wznowę uogólnioną po RP przewiduje się z $\geq 80\%$ dokładnością w oparciu o narastanie stężenia PSA w okresie ≤ 1 roku, PSA DT 4–6 miesięcy, Gl.s. 8–10 i stopień pT3b, pTX pN1. Istnieją dowody, że wczesna HT może opóźnić progresję i zapewnić prawdopodobieństwo uzyskania korzyści przeżycia [69, 70].

16.5.2.1. Adjuwantowa terapia hormonalna po radykalnej prostatektomii

Wobec niedostatku danych na temat skuteczności leczenia hormonalnego w przypadku wznowy biochemicznej po RP pochodzących z badań klinicznych z randomizacją, istnieje konieczność oparcia się na wiedzy pochodzącej z innych badań klinicznych pochodzących z analizy chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego RGK. Dlatego nie ma bezwzględnej pewności, czy takie dane mają znaczenie u chorych z rosnącym stężeniem PSA po operacji.

W dwóch badaniach z randomizacją porównano natychmiastowe leczenie hormonalne (wdrożone bezpośrednio po potwierdzeniu nawrotu biochemicznego) z leczeniem odroczone (wdrożonym w chwili progresji RGK). Badanie Medical Research Council prowadzone u chorych z miejscowo zaawansowanym lub bezobjawowym, przerzutowym RGK i badanie EORTC prowadzone u chorych z nowo rozpoznanym RGK (T0–T4, NO, MO) wskazują, że pomimo wydłużenia czasu do wystąpienia progresji RGK po wdrożeniu natychmiastowej HT, leczenie hormonalne nie zawsze wywiera wpływ na poprawę przeżycia swoistego dla raka (CSS) [71, 72].

Poprawę przeżycia po wdrożeniu natychmiastowej (adjuwantowej) ADT po RP udowodniono jedynie u chorych na RGK z przerzutami do węzłów w pojedynczym badaniu z zastosowaniem doboru losowego [69, 70]. Uaktualnione, po medianie obserwacji 11,9 lat, wyniki tego wielośrodkowego badania prowadzonego pod auspicjami Eastern Cooperative Oncology Group wykazały istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS), przeżycia swoistego dla raka (CSS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) u chorych z dodatnimi węzłami chłonnościami (N+) otrzymujących natychmiastową ADT [70].

Adjuwantowe leczenie bikalutamidem w dawce 150 mg na dobę pozwoliło na obniżenie stopnia progresji chorych na miejscowo zaawansowanego RGK, niemniej nie wywarło korzystnego wpływu na wydłużenie OS [73]. Liczne retrospektywne analizy pochodzące z Mayo Clinic ujawniły, że adjuwantowa HT po RP wywarła korzystny wpływ na czas do wystąpienia progresji i opóźnienie zgonu z powodu raka u chorych z RGK pT3b i N+ [74–76]. Niemniej bieżące, o dużej skali badanie z Mayo Clinic z medianą obserwacji 10,3 lat wykazało, że adjuwantowa HT u chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu RGK N+ zmniejszyła ryzyko wznowy biochemicznej, zmniejszyła ryzyko wznowy miejscowej, ale nie wywarła istotnego wpływu na opóźnienie uogólnionej progresji ani na CSS [77]. Badanie retrospektywne przeprowadzone ostatnio, przy medianie obserwacji 5,2 lat, wskazało, że zarówno natychmiastowa, i jak odroczone HT (przy nawrocie biochemicznym) u chorych leczonych chirurgicznie z powodu RGK N+ pozwala na uzyskanie zbliżonych wyników w obu grupach [78].

Inne badanie obserwacyjne ujawniło, że opóźnienie natychmiastowej ADT u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych poddanych RP może wywierać nieznacznie niekorzystny wpływ na przeżycie. Niemniej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu po 90, 150, 180 i 365 dniach obserwacji. Istnieje konieczność potwierdzenia wszystkich danych w prospektywnych badaniach klinicznych [79].

16.5.2.2. Pooperacyjna HT z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego

Ablacja androgenowa

Pomimo częstego oferowania chorym z nawrotem wyłącznie biochemicznym po PR leczenia ADT, przydatność kliniczna takiego postępowania nie jest pewna. Retrospektywne badanie obejmujące 1352 chorych wyłącznie z biochemicznym nawrotem po RP nie wykazało istotnych różnic w czasie wpływającym do rozwoju choroby klinicznie przerzutowej między grupą chorych poddanych wczesnej i grupą chorych poddanych odroczonej ADT. Niemniej, z chwilą oszacowania ryzyka progresji, można przyjąć, że wczesna ADT mogłaby opóźnić czas do rozwoju klinicznej choroby przerzutowej głównie u chorych z grupy wysokiego ryzyka: Gl.s. > 7 i/lub PSA DT ≤ 12 miesięcy. Ablacja androgenowa nie miała wpływu na CSS [80].

Przeprowadzone w ostatnim czasie badanie w Mayo Clinic ujawniło, że adjuwantowa ADT (wdrożona w ciągu 90 dni od operacji) nieznacznie wpłynęła na wydłużenie CSS i PFS u chorych z grupy wysokiego ryzyka poddanych RP.

Niemniej, korzyści związane z długością przeżycia były nieznaczące w przypadku kontynuowania ADT wobec kolejnego narastania PSA lub rozwoju choroby uogólnionej. Należy również podkreślić, że nie wykazano korzyści związanych z wydłużeniem OS (83% w obu grupach), a różnice w CSS i PFS uogólnionej wyniosły odpowiednio jedynie 3% i 5% [81].

Podczas ostatniego retrospektywnego badania obejmującego 422 chorych ze wznową biochemiczną po RP wykazano rozwój przerzutów odległych u 123, z których 91 otrzymało odroczone ADT z chwilą potwierdzenia przerzutów. Zdaniem autorów badania uważne obserwowanie chorych ze wznową wyłącznie biochemiczną po RP stwarza szansę uzyskania doskonałej odpowiedzi na ewentualne odroczone leczenie hormonalne i tym samym na długie przeżycie od czasu wystąpienia wznowy (mediana 168 miesięcy) po RP do zgonu [82]. Ograniczeniem przedstawionych badań jest ich retrospektywny charakter i niedoskonałości w ocenie działań niepożądanych długoterminowej ADT.

Istnieje konieczność przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań klinicznych z randomizacją, których wyniki uzasadnią zastosowanie niezwłocznej HT w praktyce klinicznej.

Antyandrogeny

Najczęstszymi objawami niepożądanymi występującymi podczas leczenia antyandrogenami chorych na RGK ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego są ginekomastia i tkliwość piersi, natomiast częstość występowania uderzeń gorąca, utraty libido oraz impotencji jest u nich istotnie niższa niż u chorych leczonych agonistami LHRH lub metodą CAB [83]. Leczenie antyandrogenami jest atrakcyjną alternatywą dla innych metod leczenia hormonalnego nawrotów RGK wyłącznie biochemicznych, zwłaszcza dla mężczyzn młodych i ogólnie zdrowych.

Wyniki prospektywnego badania klinicznego przeprowadzonego metodą doboru losowego i kontrolowanego placebo, dotyczącego leczenia adjuwantowego bikalutamidem w dawce 150 mg na dobę chorych na raka miejscowo zaawansowanego po RP wskazały na istotnie niższe ryzyko progresji stwierdzonej obiektywnie w grupie chorych otrzymujących bikalutamid. Niemniej, w odniesieniu do OS nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami [84]. Obecnie poddaje się ocenie wartość niewielkich dawek flutamidu, 250 mg na dobę, u chorych z nawrotem wyłącznie biochemicznym po RP. Bikalutamid w dawce 150 mg na dobę nie został jeszcze poddany ocenie wobec takich wskazań klinicznych [85].

Przerywane leczenie hormonalne

Przerywane leczenie hormonalne ma stanowić potencjalną alternatywę dla CAD:

- celem opóźnienia niezależności androgenów i rozwoju raka hormonoopornego;
- celem zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych;
- celem obniżenia kosztów długotrwałego leczenia.

Na podstawie danych pochodzących z Cochrane Collaboration można stwierdzić, że nie istnieje dostatecznie wiele wyników długoterminowych, kontrolowanych badań z randomizacją udowadniających wyższość leczenia metodą IAD nad CAD w odniesieniu do wydłużenia okresu przeżycia. Wyniki nielicznych badań sugerują, że zastosowanie IAD może stwarzać szansę na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych towarzyszących stałej HT [86]. Dotychczas, wobec niedostatku danych na temat długoterminowej skuteczności IAD w przypadku wznowy wyłącznie biochemicznej, pochodzących z prospektywnych badań z randomizacją lub badań klinicznych, nie ma podstaw do uznania, że IAD powinna być rutynowo stosowana w praktyce klinicznej, pomimo jej potencjalnych zalet.

Podsumowując badania dotyczące chorych poddanych IAD z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego [87–91], należy podkreślić, że stężenia PSA zarówno w chwili rozpoczęcia leczenia, jak i w chwili jego zakończenia były w różnych seriach zupełnie różne. Jedynie badanie przeprowadzone w 2003 roku przez Tunn i wsp. [91], obejmujące grupę 150 chorych, z uwagi na optymalny projekt pozwoliło na wysnuenie istotnych wniosków klinicznych.

Leczenie hormonalne trwające 9 miesięcy wdrażano wówczas, gdy stężenie PSA po RP przewyższało 3,0 ng/ml. IAD przerywano z chwilą osiągnięcia przez chorych stężenia PSA poniżej nadiru 0,5 ng/ml. IAD rozpoczynano ponownie z chwilą przekroczenia stężenia PSA powyżej 3,0 ng/ml. Po obserwacji, której mediana wynosiła 26,6 miesiąca, nie stwierdzono progresji RGK do fazy hormonooporności u żadnego chorego. Dlatego można uznać, że IAD powinna pozostawać atrakcyjną opcją terapeutyczną dla wybranych chorych ze wznową wyłącznie biochemiczną po RP, których należy poddać ścisłej obserwacji i poinformować o szczegółach leczenia.

Minimalna blokada androgenowa

W kilku badaniach stosowano flutamid z finasterydem (oba działają synergistycznie w obrębie gruczołu krokowego – jeden z nich hamuje konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu, drugi blokuje cytoplazmatyczne receptory testosteronu) do leczenia tych chorych, u których wystąpiła wznowa wyłącznie biochemiczna [92–94]. W badaniu opublikowanym ostatnio [93], obejmującym 73 chorych, stosowano finasteryd (10 mg na dobę) i flutamid w niewielkiej dawce (250 mg na dobę). Leczenie to w ciągu 6 miesięcy doprowadziło do obniżenia się stężenia PSA do wartości nadiru, których średnia wynosiła 1,35 ng/ml; jednak nadir PSA wynoszący <0,2 ng/ml stwierdzono wyłącznie u 62% leczonych. Po obserwacji trwającej średnio 15 miesięcy u żadnego chorego nie doszło do progresji, która wymagałaby zastosowania tradycyjnego leczenia hormonalnego. Niemniej, konieczne jest przeprowadzenie badań z dłuższym czasem obserwacji oraz badań III fazy z randomizacją, w których zastosowano by nowoczesne antyandrogeny wywołujące mniej działań niepożądanych na przewód pokarmowy i wątrobę.

HT po RP skojarzona z RT i/lub chemioterapią

Skojarzenie HT z ratunkową RT (n = 78) nie wywarło żadnego wpływu na poprawę CSS [94]. Ostatnio zakończone badanie II fazy obejmujące chorych na RGK ze wznową biochemiczną wykazało, że leczenie skojarzone z ratunkową radioterapią i 2-letnią hormonoterapią prowadzoną metodą maksymalnej blokady androgenowej (wytrzebiecie + podawane doustnie) wywarło niewielki wpływ na QoL w długotrwałej obserwacji [95]. Nadal istnieje potrzeba zgromadzenia większej liczby danych dotyczących skuteczności leczenia, a jakiegokolwiek ryzyko wzrostu działań niepożądanych powinno zostać zawsze rozważone przy kojarzeniu różnych metod leczenia. Wyniki ostatnio zakończonego badania III fazy prowadzonego pod auspicjami Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9601), dotyczącego porównania RT + placebo z leczeniem skojarzonym RT + bikalutamid w dawce 150 mg na dobę po RP, są nadal oczekiwane.

W ostatnim czasie rozpoczęto kontrolowane badanie Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery, prowadzone metodą doboru losowego i sponsorowane przez Medical Research Council. Badanie dotyczy czasu wdrożenia RT (adjuwantowa vs wczesna ratunkowa) oraz czasu trwania leczenia metodą HT (bez leczenia HT, leczenie krótkoterminowe i długoterminowe) skojarzonego z pooperacyjną RT. Pierwotnym kryterium oceny ma być CSS, wtórnymi zaś OS, ADT podawana również poza protokołem oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Badanie ma także na celu umożliwienie oceny odległego wpływu RT wdrożonej po RP na QoL, a w szczególności na funkcje seksualne, funkcjonowanie dolnych dróg moczowych i przewodu pokarmowego. Subiektywna ocena zostanie przeprowadzona na podstawie 4 krótkich kwestionariuszy wypełnianych przez uczestników badania. Czas zwrotu kwestionariuszy wyznaczono po 5 i 10 latach od chwili objęcia badaniem [96]. Obecnie nie ma wskazań do leczenia metodą chemioterapii chorych z nawrotem wyłącznie biochemicznym. Chemioterapię jako opcję leczenia należy rozważyć u chorych na hormonoopornego RGK, chociaż w dalszym ciągu wybór najlepszego czasu do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego pozostaje przedmiotem kontrowersji [97].

16.5.3. Obserwacja

Obserwacja jako postępowanie jedyne, może okazać się wartościową opcją w odniesieniu do tych chorych, u których Gl.s ≤ 7 , nawrót biochemiczny wystąpił po nie mniej niż 2 latach od RP, natomiast PSA DT jest dłuższy niż 10 miesięcy. Mediana czasu do rozwoju przerzutów powinna u tych chorych wynosić 8 lat, a mediana czasu od wystąpienia przerzutów do zgonu powinna wynosić kolejne 5 lat [7].

16.5.4. Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej po RP

Zalecenia	GR
W przypadku wznowy biochemicznej najlepszym leczeniem jest ratunkowa radioterapia w dawce 64–66 Gy przy wartościach PSA w surowicy $\leq 0,5$ ng/ml.	B
Wyczekujące postępowanie jest opcją u chorych z domniemaną wznową miejscową, w nie najlepszym stanie ogólnym lub niewyrażających zgody na radioterapię.	B
W przypadku wzrostu stężenia PSA wskazującego na wznowę uogólnioną poleca się wdrożenie wczesnej ADT, prowadzącej do zmniejszenia częstości rozwoju przerzutów jawnych klinicznie.	B
Analogi LHRH (orchiektomia lub bikalutamid w dawce 150 mg/na dobę) mogą być stosowane łącznie wówczas, gdy istnieją przesłanki do wdrożenia leczenia hormonalnego.	A

GR = stopień zaleceń

16.6. Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej (PSA) po radioterapii

W bieżącym opracowaniu poglądowym danych pochodzących z Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), dotyczących 2336 chorych na RGK, Grossfeld i wsp. w 2002 roku [98] wykazali, że 92% leczonych RT jako metodą pierwotną otrzymywało ADT podczas wtórnego leczenia po wystąpieniu progresji PSA.

Wobec braku leczenia ratunkowego, średni czas od wystąpienia progresji biochemicznej do klinicznej wynosił u tych chorych około 3 lat. Opcjami leczenia w tej grupie były: ADT lub leczenie miejscowe, takie jak ratunkowa RP, krioterapia czy brachyterapia [41, 99–108]. Radykalna prostatektomia załonowa RP jest powszechnie akceptowana, wiąże się z dużym ryzykiem powikłań (nietrzymanie moczu, nawrót miejscowy, uszkodzenie odbytnicy). Prawidłowe dopasowanie tej metody może przyczynić się do dłuższego przeżycia bez cech raka.

16.6.1. Ratunkowa RP

Trzeba podkreślić, że większość publikacji dotyczących ratunkowej RP po radioterapii oparto na seriach chorych leczonych przed okresem wprowadzenia oznaczania PSA – wtedy, gdy nie dysponowano nowoczesnymi metodami radioterapii, a wznowy miejscowe rozpoznawano na ogół późno. Dlatego częstość występowania powikłań po operacji była duża, sięgała 65%.

Odsetki chorych, u których leczenie operacyjne polegało na wytrzewieniu przednim lub ekstyrpacji z powodu znacznej rozległości miejscowej raka, sięgały 60%. Odsetki chorych, u których po operacji doszło do nawrotu miejscowego, były duże, a średni czas do wystąpienia progresji wynosił jedynie 1,3 roku.

Współczesne doniesienia przedstawiają bardziej optymistyczne wyniki ratującej prostatektomii. Gheiler i wsp. w 1998 roku [103] opisali serię 40 chorych poddanych załonowej prostatektomii ratującej, u których średnie stężenie PSA przed operacją wynosiło 14 ng/ml. Przeżycie 3-letnie swoiste dla raka uzyskało w tej serii 68% chorych, u których stężenie PSA przed operacją wynosiło ≤ 10 ng/ml oraz 26%, u których stężenie PSA było wyższe. Seria przedstawiona w 1998 roku przez Garzotto i Wajsmanna [104] obejmowała 24 chorych poddanych radykalnej cystoprostatektomii lub RP poprzedzonej neoadjuwantowym leczeniem hormonalnym (ADT). W grupie nieotrzymującej ADT lub u chorych, u których ADT okazała się nieskuteczna, dodatnie marginesy chirurgiczne stwierdzono w 80%. Przeżycie swoiste dla choroby po obserwacji prowadzonej średnio przez 5 lat wynosiło 95% w grupie, w której stwierdzono ujemne marginesy chirurgiczne oraz 44% w grupie chorych, w której marginesy chirurgiczne były dodatnie.

Vaidya i Soloway w 2000 roku wykazali [105], że częstość występowania powikłań po ratującej prostatektomii jest niewielka, trzymanie moczu po tej operacji jest zadowalające oraz że do nawrotu biochemicznego doszło tylko u jednego chorego po 36 miesiącach od operacji.

Podobne wyniki przedstawili Stephenson i wsp. w 2004 roku [106], opisując serię 100 chorych po ratunkowej RP, u których odsetek powikłań okołoperacyjnych był bardzo niski. Obecnie uzyskuje się 5-letnie przeżycie bez progresji u chorych poddanych ratującej RP, podobnie jak w przypadku chorych poddawanych standardowej RP w powodu RGK ograniczonego do narządu. Współczesne doniesienia wskazują na wartości 10-letniego CSS i OS wynoszące odpowiednio 70–75% i 60–66%. W większości współczesnych opracowań choroba ograniczona do narządu, ujemne marginesy chirurgiczne, brak naciekania pęcherzyków nasiennych i/lub przrzutów do węzłów chłonnych są korzystnymi czynnikami rokowniczymi, ściśle związanymi z wydłużeniem przeżycia wolnego od nawrotu o około 70–80% w porównaniu z 40–60% wydłużeniem przeżycia chorych z miejscowo zaawansowanym RGK [107].

Heidenreich i wsp. w 2010 roku przedstawili [108] wyniki onkologiczne i czynnościowe grupy 55 chorych poddanych radykalnemu ratunkowemu leczeniu z powodu miejscowego nawrotu RGK po różnych typach nowoczesnych radioterapii przeprowadzonych do lub po 2000 roku. Chorobę ograniczoną do narządu stwierdzono u 40 (72,7%), a RGK zaawansowanego miejscowo u 15 (27,3%). Przerzuty do węzłów chłonnych i dodatnie marginesy chirurgiczne stwierdzono u 11 (20%) chorych z grupy RGK ograniczonego do narządu i 7 (14%) z grupy RGK miejscowo zaawansowanego.

Analiza wieloczynnikowa umożliwiła wskazanie silnych predyktorów RGK ograniczonego do narządu z ujemnymi marginesami chirurgicznymi, którymi są:

- stopień złośliwości RGK w skali Gleasona przed ratunkową RP ($p = 0,02$);
- <50% zajętych rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza ($p = 0,001$);
- PSA DT >12 miesięcy ($p = 0,001$);
- przebyta nisko dawkowa brachyterapia ($p = 0,001$).

Trzymanie moczu uzyskiwała przeważająca liczba mężczyzn poddanych nisko dawkowej radioterapii śródmiąższowej średnio po 8 miesiącach. Nietrzymanie moczu utrzymywało się u około 20% chorych, którzy zostali poddani napromienianiu z pól zewnętrznych lub wysokimi dawkami brachyterapii. Ratunkowa RP jest wyzwaniem dla operującego, ale stwarza szansę leczenia radykalnego u chorych z nawrotem miejscowym RGK po radioterapii.

Dalsza identyfikacja czynników rokowniczych pozwoli wybrać najlepszych kandydatów do leczenia metodą ratunkowej RP z intencją wyleczenia i uzyskania dobrych wyników czynnościowych.

16.6.1.1. Podsumowanie zagadnienia radykalnej prostatektomii załonowej (RRP)

Ogólnie mówiąc, wykonanie ratunkowej załonowej radykalnej prostatektomii można rozważyć u chorych nieobciążonych chorobami współistniejącymi, których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat oraz u chorych, u których rak jest nadal ograniczony do stercza $\leq T2$, stopień złośliwości w Gl.s. <7, stężenie PSA przed operacją <10 ng/ml. U pozostałych chorych istnieje trudność w ocenie stopnia zaawansowania choroby przed operacją z powodu zmian będących następstwem radioterapii. Dlatego ryzyko konieczności wykonania wytrzewienia przedniego lub ekstyrpacji u tych chorych jest duże, podobnie jak ryzyko powikłań, natomiast prawdopodobieństwo uzyskania długiego przeżycia swoistego dla choroby jest u nich ograniczone.

16.6.2. Ratująca kriochirurgiczna ablacja stercza (CSAP) w przypadku niepowodzenia radioterapii

Ratunkową kriochirurgię zaproponowano jako alternatywę ratującej RRP, stwarzającą szansę na niższe ryzyko powikłań przy podobnej skuteczności. Liczba badań dotyczących tej metody jest znikoma, a jej wyniki nie są zbyt obiecujące. Pisters i wsp. w 1997 roku opisali [109] 150 chorych poddanych ratującej CSAP z powodu nawrotu PSA po radioterapii ($n = 110$) lub innych metodach intensywnego leczenia ($n = 40$). Po obserwacji trwającej średnio 13,5 miesiąca u 58% chorych doszło do wznowy biochemicznej, a niewykrywalne stężenie PSA stwierdzono u 31% chorych. Powikłania ratującej CSAP były istotne i wystąpiły u właściwie wszystkich chorych. Głównymi powikłaniami były: nietrzymanie moczu (73%), objawy przeszkody podpełcherzowej (67%), impotencja (72%) i znacznie nasilony ból w obrębie miednicy mniejszej (8%). Po roku nietrzymanie moczu ustąpiło u większości chorych, natomiast nietrzymanie moczu o znacznym nasileniu przetrwało u 22% (53%).

Z ostatniego badania, które przeprowadzili Cespedes i wsp. w 1997 roku [110] wynika, że ryzyko nietrzymania moczu i zaburzenia wzrodu utrzymujące się po co najmniej 12 miesiącach od CSAP wynoszą odpowiednio 28% i 90%. Ponadto, 8–40% chorych zgłasza stały ból obszaru miednicy, a dodatkowo 4% chorych poddano leczeniu operacyjnemu z powodu powikłań związanych z ratującą CSAP. W odniesieniu do wyników onkologicznych, ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że trwałą odpowiedź na leczenie mierzone uzyskaniem niskiego stężenia PSA można osiągnąć u 50% chorych z wartością PSA przed kriochirurgią <10 ng/ml [111].

Przeprowadzone w ostatnim czasie wieloośrodkowe badanie pod auspicjami Cryo On-Line Data Registry objęło u 279 chorych podanych CSAP [112]. Stężenie PSA przed leczeniem wynosiło u tych chorych $7,6 \pm 8,2$ ng/ml, a stopień złośliwości raka według Gl.s. $7,5 \pm 1,1$ (mediana 7). Chorych poddano obserwacji przez średni okres $21,6 \pm 24,9$ miesięcy, natomiast 47 z nich przez okres dłuższy niż 5 lat. Odsetek chorych wolnych od wznowy biochemicznej w obserwacji 5-letniej wynosił $54,5 \pm 4,9\%$ (Phoenix). Jak przewidywano, pozostałość tkanki stercza spowodowała utrzymanie się wykrywalnego stężenia PSA $\geq 0,2$ ng/ml u $83 \pm 3,5\%$ chorych po 5 latach. Dodatni wynik biopsji stwierdzono u 15 z 46 chorych (32,6%) poddanych biopsji stercza po ratującej kriochirurgii. Odsetek chorych z nietrzymaniem moczu (wymagającym stosowania wkładek) wynosił 4,4%. Odsetek chorych z przetoką odbytniczą wynosił 1,2%, natomiast 3,2% chorych poddano przezcewkowej elektroresekcji stercza celem usunięcia nieprawidłowej tkanki.

16.6.3. Ratunkowa brachyterapia (BT) z powodu niepowodzenia radioterapii

Doświadczenie dotyczące ratunkowej brachyterapii wykonanej z powodu niepowodzenia napromieniania z pól zewnętrznych jest wybitnie ograniczone. Zagadnieniu temu poświęcono tylko jedno badanie obejmujące reprezentatywną liczbę chorych obserwowanych przez średnio 64 miesiące [113–118].

Grado i wsp. w 1999 roku [114] leczyli tą metodą 49 chorych, poprzez wprowadzenie radioizotopu do stercza przekroczeniowo pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej. Wskaźniki 3- i 5-letniego przeżycia bez cech raka wynosiły odpowiednio 48% i 43%. Beyer w 1999 roku [115] przedstawił wyniki 5-letniej obserwacji po tej metodzie leczenia: odsetek chorych bez wznowy biochemicznej wynosił 34–53%. Niemniej, wykazano również istotne i często występujące powikłania:

- w 27% przypadków nietrzymania moczu;
- w 14% przypadków konieczne było wykonanie paliatywnej elektroresekcji przezcewkowej z powodu ostrego zatrzymania moczu;
- 4% chorych rozwinęło wrzody odbytnicy;
- 2% wymagało wytworzenia kolostomii na stałe.

Burri i wsp. w 2010 roku przedstawili [116] długoterminowe wyniki oceny toksyczności u 37 chorych z nawrotem miejscowym RGK poddanych ratunkowej brachyterapii z wykorzystaniem palladu¹⁰³ lub jodu¹²⁵. Mediana obserwacji wynosiła 86 miesięcy (od 2 do 156). Mediana dawki dla 90% objętości docelowej stercza wynosiła 122 Gy (od 67 do 166). Dziesięcioletnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej i przeżycie swoiste dla raka (CSS) wynosiło odpowiednio 54% i 96%. Wykazano trzy przypadki toksyczności 3 stopnia i jeden 4 stopnia (10,8%). Odpowiedni dobór chorych do leczenia metodą ratującej BT może stworzyć szansę poprawy wyników leczenia i zmniejszenia toksyczności metody.

W podobnym badaniu Moman i wsp. w 2009 roku ocenili [117] retrospektywnie wyniki toksyczności po ratującej implantacji jodu¹²⁵ u 31 chorych z miejscowym nawrotem RGK poddanych uprzednio BT z implantacją jodu¹²⁵, skojarzonej z radioterapią z pól zewnętrznymi. Średni okres obserwacji wynosił 9 lat (SD +/-4, SD=odchylenie standardowe). Odsetek chorych wolnych od wznowy biochemicznej wynosił po jednym roku i po 5 latach odpowiednio 51% i 20%. Zgon z powodu RGK stwierdzono u 14 (45%) chorych po średnim okresie obserwacji wynoszącym (+/-SD) 73 miesięcy (+/-39). Toksyczność 1, 2 lub 3 stopnia w odniesieniu do układu moczowego wystąpiła gwałtownie u odpowiednio 29%, 58% i 3% chorych, natomiast w postaci przewlekłej u odpowiednio 16%, 39% i 19%. Toksyczność 1, 2 lub 3 stopnia w odniesieniu do układu pokarmowego wystąpiła gwałtownie u odpowiednio 45%, 10% i 0% chorych, natomiast w postaci przewlekłej u odpowiednio 48%, 3% i 6% chorych. Odsetek chorych nierozwijających wznowy biochemicznej po implantacji jodu¹²⁵ z powodu nawrotu miejscowego RGK po radioterapii jest znikomy, a powikłania ze strony układu moczowego, płciowego i pokarmowego występują często.

16.6.4. Obserwacja

W przypadku chorych z cechami wyłącznie wznowy miejscowej (z grupy niskiego ryzyka, późnym nawrotem i powoli narastającym stężeniem PSA), którzy nie decydują się na leczenie ratujące drugiego rzutu, najlepszym sposobem postępowania jest wyłącznie obserwacja. Retrospektywna analiza porównująca 248 chorych z nawrotem biochemicznym po radioterapii leczonych metodą HT z chorymi poddanymi bacznej obserwacji (WW) wykazała brak korzyści HT w podgrupie mężczyzn z PSA DT >12 miesięcy. Średnie 5-letnie przeżycie wolne od przerzutów wyniosło 88% w grupie HT względem 92% w grupie WW (p = 0,74) [118].

16.6.5. Ablacja stercza zogniskowaną falą ultradźwiękową o wysokiej energii (HIFU)

Doświadczenie dotyczące leczenia metodą HIFU (*high-intensity focused ultrasound*) nawrotów miejscowych RGK po radioterapii jest ograniczone i opiera się na wynikach niewielu badań retrospektywnych. Zacharakis i wsp. [119] oceniali onkologiczne i czynnościowe wyniki leczenia metodą HIFU 31 chorych z potwierdzonym na podstawie biopsji miejscowym nawrotem RGK po EBRT (patrz rozdział o radioterapii). Średnia wartość PSA przed leczeniem wynosiła 7,73 ng/ml (0,2–20 ng/ml). Chorych poddano obserwacji przez średni okres 7,4 (3–24) miesięcy. Niekorzystnymi następstwami leczenia były zwężenia cewki moczowej lub konieczność usunięcia martwiczej tkanki u 11 z 31 chorych (35%), zakażenia układu moczowego lub objawy dyzuryczne u 8 (26%) oraz nietrzymanie moczu u 2 (6%). Przetokę odbytniczo-cewkową rozwinęło 2 chorych (7%). U 71% nie wykazano cech choroby po ratującej HIFU.

W podobnym badaniu Murat i wsp. w 2009 roku ocenili [120] bezpieczeństwo i skuteczność ratunkowej HIFU u 167 chorych z nawrotem miejscowym RGK po EBRT, określając jednocześnie czynniki rokownicze służące najlepszemu doborowi chorych do tej metody leczenia.

Kontrolę miejscową skuteczności leczenia potwierdzono na podstawie ujemnych wyników biopsji u 122 (73%) chorych. Średni osiągnięty nadir PSA wynosił 0,19 ng/ml. Średni okres obserwacji wynosił 18,1 miesiąca

[3–121 miesięcy]. Wdrożenie leczenia hormonalnego nie było konieczne u 74 chorych. Ogólne 5-letnie przeżycie wynosiło 84%. Długość przeżycia wolnego od progresji w trzyletniej obserwacji obniżała się z następujących powodów:

- mniej korzystnego (podwyższonego) stopnia zaawansowania przed EBRT odpowiednio o 53%, 42% i 25% u chorych z grup niskiego, średniego i wysokiego ryzyka;
- narastania stężenia PSA przed rozpoczęciem leczenia ratującego metodą HIFU;
- zastosowania wyłuszczenia gruczolaka stercza [ADT] podczas leczenia z powodu RGK.

Analiza wieloczynnikowa wskazała na ryzyko względne u chorych z grupy średniego i wysokiego ryzyka, które wynosiło 1,32 i 1,96. Ryzyko względne u chorych otrzymujących ADT wynosiło 2,8. Nie stwierdzono powikłań dotyczących odbytnicy. Nietrzymanie moczu, wymagające implantacji 49,5% zwieraczy, dotyczyło w tym względzie 11% chorych. Nietrzymanie moczu i rozwój przetok odbytniczo-cewkowych są najpoważniejszymi powikłaniami ratującej HIFU [119–122]. U około 30% mężczyzn stwierdza się rozwój nietrzymania moczu o różnym nasileniu, natomiast implantacji sztucznego zwieracza cewki moczowej z powodu ciężkiego nietrzymania moczu wymaga 10% chorych. Odsetek dobrej odpowiedzi onkologicznej po średnim okresie obserwacji około 2 lat pozostaje w zakresie 30–40%.

16.6.6. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku nawrotu PSA po radioterapii

Zalecenia	GR
W przypadku nawrotu miejscowego można zastosować leczenie metodą ratującą prostatektomii u odpowiednio dobranych chorych, z chorobą przypuszczalnie ograniczoną do narządu, z PSA <10 ng/ml, PSA DT >12 miesięcy, po brachyterapii z zastosowaniem niskiej dawki, Gl.s <7.	B
Ablacja kriochirurgiczna stercza i śródmiąższowa brachyterapia mogą być alternatywą u chorych niebędących kandydatami do leczenia operacyjnego.	B
HIFU może stanowić alternatywną opcję leczenia ratunkowego, niemniej chorych należy poinformować o eksperymentalnym charakterze tej metody i krótkim okresie obserwacji wyników leczenia.	
ADT jest opcją leczenia chorych, u których istnieje prawdopodobieństwo rozwoju wznowy uogólnionej.	B

16.7. Zalecenia dotyczące terapii drugiego rzutu po leczeniu radykalnym

Zalecenia	GR	
Prawdopodobna wznowa miejscowa po radykalnej prostatektomii	Chorzy z prawdopodobieństwem wystąpienia wznowy miejscowej mogą być wyłącznie kandydatami do ratunkowej radioterapii. Powinna być ona przeprowadzona z dawką co najmniej 64 Gy oraz przed wzrostem PSA powyżej 0,5 ng/ml. Pozostałym chorym należy proponować baczną obserwację (aktywny nadzór) z możliwą późniejszą terapią hormonalną.	B
Prawdopodobna wznowa miejscowa po radioterapii	U wybranych chorych można zastosować leczenie metodą ratującą prostatektomii radykalnej, a chorzy powinni zostać poinformowani o wyższym ryzyku wystąpienia powikłań, takich jak nietrzymanie moczu i zaburzenia wzroku. Ratunkowa prostatektomia powinna być wykonywana tylko w ośrodkach z dużym doświadczeniem w tym względzie. Pozostałym chorym należy proponować baczną obserwację (aktywny nadzór) z możliwą późniejszą terapią hormonalną.	C
Prawdopodobna wznowa odległa	Istnieją dowody na korzyść wczesnej terapii hormonalnej w przypadkach +/- nawrotu miejscowego, powodującej opóźnienie progresji i prawdopodobnie pozwalającej na uzyskanie poprawy przeżycia w porównaniu z terapią odroczoną. Wyniki są nadal przedmiotem kontrowersji. Nie poleca się leczenia miejscowego, z wyjątkiem wskazań paliatywnych.	B

GR = stopień zaleceń

Konsultacja merytoryczna: dr hab. n. med. **Piotr Chłosta**, FEBU, prof. nadzw.

16.8. Piśmiennictwo

1. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998 Oct; 160(4): 1398–1404.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751363>
2. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996 Feb; 88(3-4): 166–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632490>
3. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology* 1993 Dec; 42(6): 622–629.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256394>
4. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May; 43(5): 649–659.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
5. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7 (3): 211–216.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278094>
6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999 Aug; 162(2): 293–306.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411025>
7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May; 281(17): 1591–1597.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000 Jun; 163(6): 1632–1642.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001 Apr; 65(4): 1146–1151.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
10. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24): 3973–3978.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
11. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar; 37(5): 1035–1041.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
12. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 65: 965–974.
<http://www.mdconsult.com/das/citation/body/120674870-2/jorg=journal&source=MI-&sp=16362265&sid=0/N/16362265/1.html>
13. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov; 152(5 Pt 2): 1821–1825.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>

14. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989 Apr; 141(4): 873–879.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
15. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999 Apr; 17(4): 1155.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561174>
16. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug; 50(5): 1212–1219.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483331>
17. Öbek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999 Sep; 162(3 Pt 1): 762-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458361>
18. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998 Oct; 160(4): 1387–1391.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751361>
19. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003 Mar; 61(3): 607–611.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>
20. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004 Aug; 94(3): 299–302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>
21. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997; 3:108-14.
22. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004 May; 231(2): 279–385.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064390>
23. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009 Mar; 19(3): 761–769.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825386>
24. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Oct; 29(10): 1380–1384.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271422>
25. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006 Sep; 176(3): 954–960; discussion 960.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890665>
26. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/ml) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007 Jun; 99(6): 1415–1420.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428249>

27. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008; 81(2): 191–197.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758218>
28. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan; 35(1): 18–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891394>
29. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cserveny rk T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb; 35(2): 253–263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>
30. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008 Sep; 113(6): 895–904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18414809>
31. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009 Sep; 50(9): 1394–1400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690023>
32. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenbergr C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008 Aug; 102: 446–451.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410442>
33. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan; 35: 9–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828534>
34. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998 Aug; 83(4): 739–747.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9708939>
35. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998 Jun; 51(6): 978–984.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609636>
36. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998 Jun; 159(6): 2041–2046; discussion 2046–2047.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598514>
37. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002 Feb; 94(4): 987–996.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920467>
38. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993 May; 149(5): 1024–1028.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>

39. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995 Mar; 153(3 Pt 2): 1011–1014.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
40. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996 Feb; 47(2): 225–231.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607239>
41. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008 Nov; 47(11): 1441–1446.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>
42. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, Ehora LE, Scardino PT, Koutcher JA, Zakian KL. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005 Aug; 236: 545–553.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972335>
43. Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, Gelet A, Lyonnet D. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor—correlation with biopsy findings. *Urology* 2004 May; 63: 922–927.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134982>
44. Sala E, Eberhardt SC, Akin O, Moskowitz CS, Onyebuchi CN, Kuroiwa K, Ishill N, Zelefsky MJ, Eastham JA, Hricak H. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006 Jan; 238: 176–183.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424250>
45. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006 Nov; 296: 2329–2335.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>
46. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug; 366: 572–578.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
47. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar; 181: 956–962.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
48. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27: 2924–2930.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
49. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May; 32(2): 317–323.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538500>
50. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996 Nov; 156(5): 1725–1729.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863580>
51. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997 Oct; 158(4): 1436–1439; discussion 1439–1440.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302138>
52. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999 Dec; 54(6): 1049–1057.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604707>

53. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001; 40(Suppl 2): 9–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684859>
54. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998 Jan; 159(1): 173–177; discussion 177–178.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400465>
55. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay. *Urology* 1995 Jun; 45(6): 1022–1027.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7539559>
56. Egewa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999 Jan; 53(1): 148–155.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886604>
57. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999 Jul; 54(1): 111–117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414736>
58. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004 Oct; 64(4): 760–764.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491716>
59. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May; 25(15): 2035–2041.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
60. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(16): 222–229.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538167>
61. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008 Dec; 72: 1298–1302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1867227462>
62. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun; 299: 2760–2769.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
63. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May; 71: 23–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207668>
64. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun; 71: 346–350.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234451>
65. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M, et al. Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb; 67: 610–619.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236978>
66. Mitchell DM, Perry L, Smith S, et al. Assessing the effect of a contouring protocol on postprostatectomy radiotherapy clinical target volumes and interphysician variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Nov; 75: 990–993.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345515>

67. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov; 69: 1090–1099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967303>
68. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007 Aug; 84: 121–127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307>
69. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec; 341: 1781–1788. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
70. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun; 7: 472–479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
71. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initials results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235–246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
72. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr; 24: 1868–1876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
73. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb; 97: 247–254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
74. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001 Dec; 166: 2208–2215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>
75. Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998 Feb; 159: 357–364. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649239>
76. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan; 91: 66–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
77. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007 Sep; 178 (3 Part 1): 864–870; discussion 870–871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631342>
78. Spiess PE, Lee AK, Busby JE, Jordan JJ, Hernandez M, Burt K et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2007 Feb; 99: 321–325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155975>
79. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for nodepositive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan; 27:100–105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047295>
80. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004 Mar; 171: 1141–1147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>
81. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008 May; 179: 1830–1837; discussion 1837. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378>

82. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008 Jan; 179: 156–1 61; discussion 161–162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001801>
83. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001 Aug; 58(2): 146–151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489683>
84. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001; 40(Suppl 2): 17–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684860>
85. Moul JW. Treatment of PSA only recurrence of prostate cancer after prior local therapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 785–798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515495>
86. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct; (4): CD005009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>
87. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchofsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999; 3(3): 287–292. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851335>
88. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996 Nov; 48(5): 800–804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911533>
89. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 30(Suppl 1): 22–25; discussion 38–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8977986>
90. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998 Jan; 51(1): 137–144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457309>
91. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy—first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol (Suppl)* 2003; 1: 24, no. 86.
92. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999 Jan; 2(S1): 21–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496853>
93. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998; 159(Suppl): 130 (abstr).
94. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999; 161(Suppl): 299 (abstract).
95. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW et al. Prostate cancerspecific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun; 299: 2760–2769. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
96. Pearce A, Choo R, Danjoux C, Morton G, Loblaw DA, Szumacher E et al. Effect of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen suppression on quality of life in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 May; 65: 78–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16563657>
97. Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Apr; 19: 167–171. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359901>

98. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jan; 53: 68–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920184>
99. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002 Aug; 168(2): 530–535.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131303>
100. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992 Mar; 147(3 Pt 2): 900–902.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492>
101. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992 Mar; 147(3 Pt 2): 894–899.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491>
102. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995 Sep; 154(3): 1103–1109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608>
103. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995 Jan; 153(1): 104–110.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>
104. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998 May; 51(5): 789–795.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610593>
105. Garzotto M, Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998 Mar; 159(3): 950–954;discussion_954–955.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190>
106. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000 Dec; 164(6): 1998–2001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900>
107. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004 Dec; 172(6 Pt 1): 2239–2243.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239>
108. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy] *Urologe A* 2006 Apr; 45(4): 474–481. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521>
109. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010 Mar; 57(3): 437–443.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>
110. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997 Mar; 157(3): 921–925.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600>
111. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997 Jan; 157(1): 237–240.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261>
112. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008 Aug; 180(2): 559–563.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554664>

113. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990 Sep; 144(3): 704–706.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388332>
114. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998 Nov; 49(2): 103–110.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10052875>
115. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999 Jan; 53(1): 2–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886580>
116. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999 Nov; 54(5): 880–883.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565751>
117. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate. *Int J Radiat Oncol Biol* 2010 Feb 4. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138442>
118. Moman MR, van der Poel HG, Battermann JJ, Moerland MA, van Vulpen M. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2009 Oct 20. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
119. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003 Feb; 97(4): 1127–1133.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569615>
120. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008 Sep; 102(7): 786–7 92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564135>
121. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Midterm results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Mar; 55(3): 640–647.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>
122. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, Shaw G, Illing R, Allen C, Kirkham A, Emberton M. Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009 Feb; 103(3): 321–333.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021611>

17. RGK oporny na kastrację (CRPC)

17.1. Wprowadzenie

Rak stercza jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach zaangażowanych w niezależność androgenów jest nadal niekompletna [1–5], ale staje się coraz bardziej jasna [6, 7]. Wiadomo, że ablacja androgenowa zapewnia „selekcję” komórek niezależnych od androgenów, które rosną i w końcu stanowią większość masy komórkowej nowotworu. Zmiany w prawidłowym przekazywaniu sygnału androgenowego wydają się być najważniejszym elementem patogenezy androgenoniezależnego RGK [8].

Wydaje się, że niezależność od androgenów przebiega poprzez dwa główne, nakładające się na siebie mechanizmy, które mogą być albo niezależne, albo zależne od receptora androgenowego (AR).

17.1.1. Mechanizmy niezależne od receptora androgenowego

Mechanizmy niezależne od receptora androgenowego mogą być związane z deregulacją procesu apoptozy poprzez deregulację onkogenów. Zwiększona ekspresja *bcl-2* występuje częściej, kiedy dochodzi do progresji RGK, a regulacja integralności mikrotubul może być mechanizmem, poprzez który *bcl-2* indukuje swój efekt antyapoptotyczny [9–11]. Rzeczywiście, większość skutecznych leków przeciwnowotworowych w opornym na kastrację raku stercza (CRPC) działa poprzez hamowanie powstawania mikrotubuli. Gen supresji nowotworowej *p53* często ulega mutacji w androgenoniezależnym RGK. Nadekspresja *bcl-2* i *p53* w preparatach po prostatektomii okazała się przewidywać agresywny przebieg kliniczny choroby [12–14]. Trwają badania celem dokładnego poznania szlaku *bcl-2* [15]. Onkogen *MDM2* [16] i gen supresorowy *PTEN* (homolog fosfatazy i tensyny) mogą również uczestniczyć w tych procesach [17].

17.1.2. Mechanizmy zależne od AR

Bezpośredni mechanizm zależny od AR stanowi główną drogę patogenezy. Podejrzewano niezależną od ligandu aktywację AR, taką, jaka występuje w szlaku kinazy tyrozynowej (IGF-1, KGF, EGF). Czynniki wzrostu naskórka (EGF) jest silnym mitogenem sterczowych komórek podścieliska i nabłonka. Produkowany jest w dużym stężeniu miejscowo i działa jako stymulator parakrynowy. W guzach niezależnych od AR autokrywna stymulacja może zyskiwać na znaczeniu, co mogłoby umożliwiać niekontrolowany wzrost [18–20].

Amplifikacja receptora androgenowego i jego nadekspresja obserwowane są w jednej trzeciej HRPC [21–23] i mogą prowadzić do nadwrażliwości AR. Mutacje receptora androgenowego mogą powodować zmianę jego funkcjonowania [3–5, 24]. Jednocześnie występuje wzrost poziomu androgenów wewnątrzkomórkowych powstałych w wyniku konwersji *in-situ* [25, 26]. Wzrost ten może być wtórny do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowych enzymów zaangażowanych w wewnątrzkomórkową syntezę androgenów [27].

Ponieważ mutacje AR można wykryć tylko w subpopulacji komórek nowotworowych, prawdopodobnie nie są one odpowiedzialne za całe spektrum stanu niezależności od receptora androgenowego [28]. Mutacje AR mogą być związane z wybiórczym działaniem antyandrogenów [29]. Ostatnie odkrycia fuzji genów między aktywowanym przez androgeny *TMPRSS2* i rodziną onkogenów *EGR-ETS* [30] rodzą pytanie dotyczące onkogenowej regulacji poprzez szlaki kontrolowane przez androgeny. W fuzji genów element androgenowrażliwy z genu regulowanego przez androgen wiąże się z genami, które zwykle nie są regulowane przez androgeny, tak że również one stają się podatne na regulację androgenową. Obecnie ich wpływ w CRPC pozostaje hipotetyczny. Nawet u chorych po kastracji tkanki przerzutów wielokrotnie wykazywały wysokie stężenie androgenów, sugerując wysoki poziom intrakryny syntezę [27, 31]. Możliwe również, że wysokie stężenie wewnątrzsterczowego cholesterolu może aktywować swoiste szlaki androgenowe [1].

17.2. Definicja nawrotu raka stercza po kastracji

Uprzedni termin, hormonooporny rak stercza, odnosił się do choroby bardzo niejednorodnej. Obejmował różne grupy chorych, ze znacząco różnymi medianami czasu przeżycia (tab. 20).

Tab. 20. Szacowane naturalne średnie przeżycie chorych z HRPC w różnych scenariuszach klinicznych

Charakterystyka chorych	Szacowane średnie przeżycie
Bezobjawowy wzrost PSA	
• bez przerzutów	24–27 miesięcy
• ograniczone przerzuty	16–18 miesięcy
• rozległe przerzuty	9–12 miesięcy
Objawowy wzrost PSA	
• ograniczone przerzuty	14–16 miesięcy
• rozległe przerzuty	9–12 miesięcy

Dokładna definicja nawrotu lub wznowy RGK pozostaje kwestią sporną i wiele grup opublikowało ostatnio praktyczne zalecenia definiowania opornego na kastrację RGK [31–34].

Do opisywania raków stercza, które nawracają po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC, androgenoniezależne raki, hormononiezależne raki [1]. Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC) został dokładnie zdefiniowany, wraz z nowymi lekami, celowanymi albo na AR,

takimi jak MDV3100, albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP 17 (patrz rozdział 17.8.5.2) [35, 36]. Ważne jest, aby rozróżnić CRPC od prawdziwie HRPC. CRPC odpowiada na wtórną terapię hormonalną, w tym na odstawienie antyandrogenów, estrogeny i kortykosteroidy, prawdziwy HRPC jest oporny na wszystkie metody leczenia hormonalnego. Tabela 21 zawiera kluczowe cechy charakteryzujące CRPC.

Tab. 21. Definicja CRPC

- Kastracyjne stężenie testosteronu (testosteron <50 ng/dl lub <1,7 nmol/l).
- Trzy kolejne oznaczenia PSA, w odstępie co najmniej tygodnia, dające dwa 50% wzrosty ponad nadir, PSA >2 ng/ml.
- Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie*.
- Progresa PSA mimo wtórnych manipulacji hormonalnych**.

* Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC.

** Progresa zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) i z węzłami ≥ 2 cm.

17.3. Ocena wyników leczenia w androgenoniezależnym RGK

Zasadniczo, wyniki leczenia powinny być oceniane według wytycznych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych, opublikowanych ostatnio przez grupę RECIST [37]. Jednakże 80–90% chorych nie ma dwuwymiarowo mierzalnej choroby. Pacjenci z pierwotnymi rakami tkanek miękkich często mają odmienne rokowanie od tych chorych, którzy mają przerzuty wyłącznie do kości.

Osteoblastyczne przerzuty do kości są trudne do określenia ilościowego. Rezonans magnetyczny może być stosowany do oceny przerzutów osiowych [38]. Jako że przyczyna zgonu u chorych z RGK jest często niepewna, lepszym punktem końcowym byłoby przeżycie całkowite (OS) niż przeżycie swoiste dla choroby [39].

17.3.1. Stężenie PSA jako marker odpowiedzi

Wiele współczesnych badań używa PSA jako markera odpowiedzi, mimo że nie istnieje konsensus co do wielkości i czasu trwania spadku PSA. Chociaż oznaczenie stężenia PSA jest stosowane jako szybkie narzędzie przesiewowe do oceny działania nowych leków, istnieją sprzeczne dowody co do roli PSA jako markera tej odpowiedzi. Badania szczepionek, Sipuleucelu-T (Provenge) [40] i TRICOMu (PROSTVAC) [41], wykazały istotną korzyść w długości OS bez zmian w stężeniu PSA, budząc wątpliwości co do wartości odpowiedzi PSA po zastosowaniu leków niehormonalnych, niecytotoksycznych [42].

Obserwowano ponadto znaczne wahania wartości PSA z powodu przejściowego oddziaływania tych leków na produkcję PSA. Wpływ leków na uwalnianie PSA powinien być brany pod uwagę przy interpretacji danych dotyczących odpowiedzi PSA, które należy oceniać razem z innymi danymi klinicznymi [43–50].

Pomimo wszystko, wykazano w sposób powtarzalny, że $\geq 50\%$ spadek wyjściowego stężenia PSA po leczeniu wiąże się ze znaczną poprawą przeżycia [51, 52]. Kelly i wsp. [51] opisywali istotną statystycznie korzyść w przeżyciu u 110 chorych z $\geq 50\%$ spadkiem PSA (>25 miesięcy) względem tych bez $\geq 50\%$ spadku PSA (8,6 miesięcy). Smith i wsp. [52] wykazali, że spadek PSA $\geq 50\%$ przez co najmniej 8 tygodni skutkowało dłuższym średnim przeżyciem, wynoszącym 91 tygodni względem 38 tygodni u chorych wykazujących mniejszą redukcję PSA.

Poprawa odpowiedzi, związana ze spadkiem PSA, korelowała także z wydłużonym przeżyciem w badaniu TAX 327, z medianą przeżycia wynoszącą 33 miesiące przy normalizacji PSA (<4 ng/ml) w odniesieniu do 15,8 miesiąca przy nieprawidłowym PSA. Badanie wykazało również, że odpowiedź PSA nie była zastępczym markerem przeżycia; mimo iż taka sama odpowiedź PSA wystąpiła w obu ramionach docetakselu (45%), poprawa przeżycia wystąpiła jedynie w 3-tygodniowym schemacie podawania chemioterapeutyku. Według najnowszych analiz badania TAX 327 wykrycie spadku PSA $\geq 30\%$ związane jest jednak z istotnym wydłużeniem przeżycia [103].

17.3.2. Inne parametry

Ocena zastosowania markerów molekularnych dopiero się rozpoczyna. Obejmuje ona możliwą korelację pomiędzy dodatnimi wynikami reakcji łańcuchowej polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptyzy (RT-PCR)

a złym przeżyciem [53], jednak dane te muszą zostać potwierdzone zanim jakiegokolwiek zalecenia kliniczne będą mogły zostać wydane. Inne, prawdopodobnie bardziej interesujące, narzędzie to zliczanie krążących komórek nowotworowych (*CTC count*), które zostało rozwinięte równoległe z abirateronem. Wykazano silną korelację *CTC count* z przeżyciem w licznych próbach klinicznych [54–56] i może ono stać się zastępczym markerem przeżycia. FDA zaaprobowała ostatnio zestaw testowy do CTC.

Zmniejszenie bólu lub całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych mogą być traktowane jako parametry do oceny odpowiedzi na leczenie paliatywne u chorych z objawowymi zmianami kostnymi [57].

17.3.3. Punkty końcowe prób klinicznych

Wzrastająca liczba badaczy postuluje zastosowanie subiektywnych punktów końcowych, jednakże badacze powinni obecnie uwzględniać następujące zalecenia:

- stosować w próbach klinicznych jasno określone punkty końcowe, mające wystarczającą moc statystyczną, by udzielić odpowiedzi na badaną hipotezę;
- podawać wyniki dotyczące każdego parametru osobno, a nie tylko całkowite lub częściowe odpowiedzi;
- podawać zmiany stężenia PSA razem z innym klinicznymi parametrami odpowiedzi;
- brać po uwagę niezależnie punkty końcowe dotyczące QoL u chorych objawowych.

W codziennej praktyce ocena odpowiedzi na leczenie powinna opierać się na poprawie objawów, wydłużeniu przeżycia lub innych wcześniej zdefiniowanych kryteriach.

17.4. Zalecenia dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie

Zalecenia	LE
Spadek PSA $\geq 30\%$ utrzymujący się przez 8 tygodni związany jest z istotnie lepszym wynikiem niż spadek $< 30\%$.	1a
W przerzutowych zmianach pozakostnych w HRPC ocena powinna opierać się na kryteriach RECIST.	1b
U chorych z zaawansowanym, przerzutowym, objawowym HRPC odpowiedź na leczenie może być najlepiej oceniana przez zmniejszenie objawów.	1b

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RE = poziom dowodu naukowego

17.5. Ablacja androgenowa w RGK niezależnym od kastracji

Istnienie androgenoniezależnego RGK wskazuje, że następuje progresja choroby pomimo kastracji. Kastracyjny poziom testosteronu musi być udokumentowany, a stężenie testosteronu w surowicy < 50 ng/dl ($1,7$ nmol/l) powinno być potwierdzone przy rozpoczynającej się wznowie w czasie leczenia hormonalnego [32, 58].

Kontynuowana supresja androgenów jądrowych w CRPC ma minimalny efekt ogólny. Zalecenia kontynuacji ablacji androgenowej analogami LHRH, mimo progresji PSA, oparte są na badaniach Manna i wsp. [59]. Badanie to wykazało znacząco niższe odsetki przeżycia u chorych bez całkowitej blokady androgenowej (CAB). Dane te zostały jednak podane w wątpliwość przez dwa nowe badania, które wykazały tylko marginalną korzyść przeżycia u chorych pozostających na analogach LHRH podczas drugiej i trzeciej linii terapii hormonalnej [60, 61].

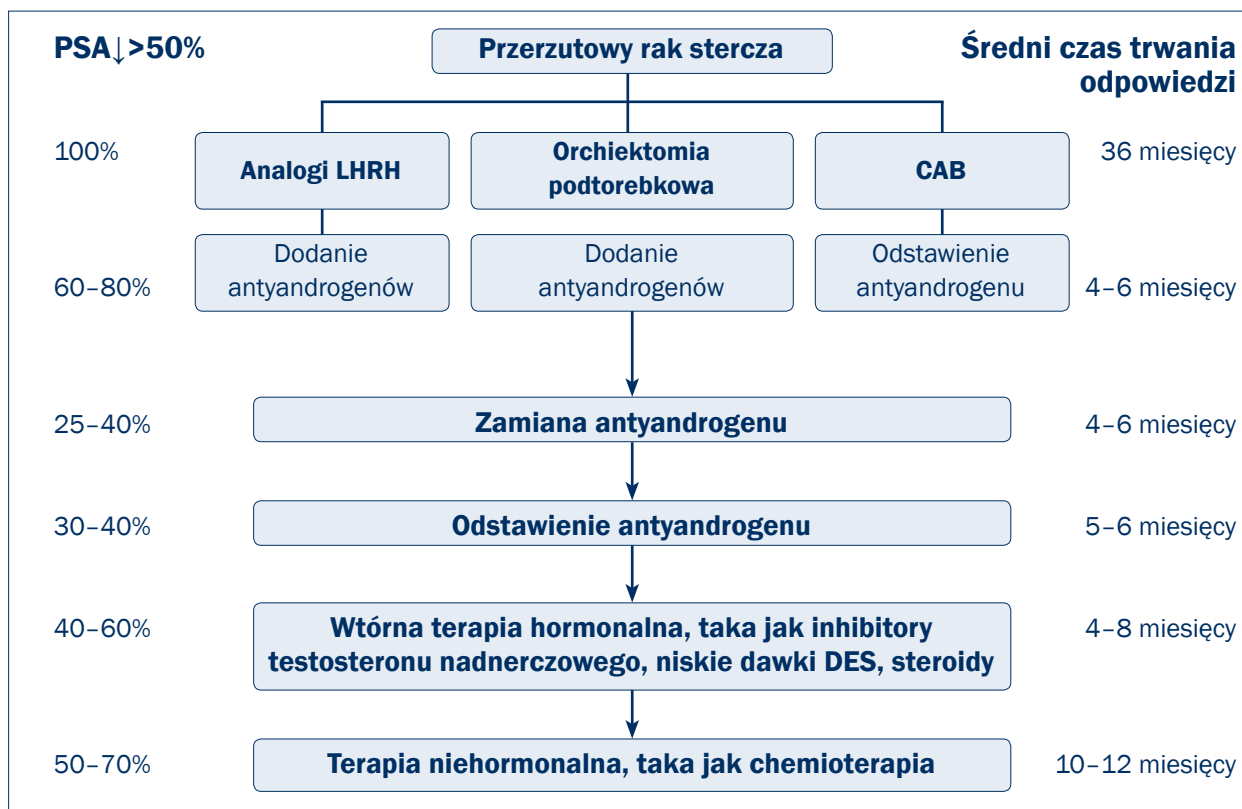
Co więcej, prowokacyjne działania eksperymentalne w kierunku substytucji testosteronu w CRPC przyniosły pytanie, jakie są prawdziwe korzyści z kontynuowania podawania analogów LHRH. Racjonalne przesłanki substytucji opierają się na hamowaniu wzrostu nowotworu przez wysokie dawki testosteronu. Przynajmniej dwie próby kliniczne fazy I ostatnio opublikowane [62, 63] pokazują możliwości takiego eksperymentalnego podejścia. Obserwowano odpowiedzi oparte o zmiany PSA, a badania fazy III właśnie się toczą.

Jednakże przy braku danych prospektywnych niewielkie potencjalne korzyści kontynuowania kastracji przeważają minimalne ryzyko leczenia. Supresja androgenowa powinna być zatem kontynuowana u tych chorych do końca życia.

17.6. Wtórne leczenie hormonalne

Dla chorych z progresją choroby po ADT istnieje wiele możliwości terapeutycznych. Obejmują one odstawienie antyandrogeny, dodanie antyandrogeny, zamianę antyandrogeny, zastosowanie terapii estrogenowych, środków adrenolitycznych [64]. Rycina 1 podsumowuje możliwości leczenia i przewidywane odpowiedzi.

Ryc. 1. Schemat potencjalnych możliwości leczenia po progresji PSA po początkowej terapii hormonalnej



LHRH = hormon uwalniający hormon luteinizujący; CAB = całkowita blokada androgenowa; DES = *diethylstilboesterol*

17.7. Zespół odstawienia antyandrogenu

W roku 1993 Kelly i Scher [6] opisali kliniczną i biochemiczną (PSA) odpowiedź u mężczyzn, u których zaprzestano leczenia flutamidem w momencie progresji choroby. Zespół odstawienia antyandrogenu był odkryciem o znaczeniu kluczowym – zarówno dla zrozumienia biologii procesu androgenoniezależności oraz interpretacji wyników badań klinicznych, jak i leczenia chorych na raka stercza [66–69].

Odpowiedź na odstawienie antyandrogenu, wyrażająca się zmniejszeniem stężenia PSA $\geq 50\%$, występuje u około jednej trzeciej chorych i utrzymuje się u nich przez czas, którego mediana wynosi około 4 miesiące (tab. 22). Odpowiedź na przerwanie leczenia antyandrogenem obserwowano także u chorych leczonych bikalutamidem i octanem megestrolu [70–76]. Ostatnio w badaniu SWOG 9426 progresja PSA mimo CAB była odnotowana w podgrupie 210 chorych z nowotworem w stadium M0 lub M1 [77]. Odpowiedź biochemiczną obserwowano u 21%, mimo że nie stwierdzano odpowiedzi radiologicznej. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 3 miesiące, z 19% (wszystkie M0) mającymi PFS 12-miesięczne lub dłuższe. Czynniki związane z wydłużeniem PFS i OS były: dłuższy okres stosowania androgenów niesteroidowych, niższe wyjściowe PSA i stadium M0. Wyniki te uzyskano u chorych na CAB po odstawieniu leczenia androgenowego. Nie są dostępne dane dotyczące efektu odstawienia po zastosowaniu terapii antyandrogenami drugiej linii.

Podsumowując, odstawienie androgenu powinno być systematycznie rozważane jako leczenie pierwszej linii u chorych ze wznową, nawet jeśli skuteczność takiego postępowania jest ograniczona (poziom dowodu: 2).

Tab. 22. Częstość i czas trwania odpowiedzi PSA po odstawieniu antyandrogenu

Antyandrogen	Liczba chorych	>50% spadek PSA. Liczba chorych (%)	Czas trwania (miesiące)
Flutamid	57	16 (28%)	4,0
Flutamid	82	12 (15%)	3,5
Flutamid	39	11 (28%)	3,7
Flutamid	21	7 (33%)	3,7
Bikalutamid	17	5 (29%)	5,0
Łącznie	210	44 (21%)	3 (mediana)

17.8. Inne metody leczenia po pierwotnej terapii hormonalnej

Poza grupą chorych z niekastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy, trudno jest przewidzieć, u których pacjentów uzyska się odpowiedź na leczenie hormonalne drugiej linii.

17.8.1. Bikalutamid

Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem, który przy stosowaniu wyższych dawek skutkuje znacznie większym obniżeniem stężenia PSA [78]. Największa grupa do tej pory to 52 chorych z CRPC leczonych bikalutamidem w dawce 150 mg [79]. Działanie paliatywne było ewidentne, obserwowano też 20% odpowiedź PSA (spadek o co najmniej 50%), bez jakiegokolwiek związku z działaniem paliatywnym. W oparciu o powinowactwo dihydrotestosteronu (DHT) do receptora androgenowego prowadzone jest duże randomizowane badanie (TARP), które porównuje skuteczność bikalutamidu w dawce 50 mg w połączeniu albo z dutasterydem, albo z placebo w nieprzerzutowym CRPC [80]. Dodanie antyandrogenów, takich jak bikalutamid lub flutamid, do supresji gonadalnej w momencie wznowy biochemicznej wydaje się obniżać stężenie PSA tylko u niektórych chorych [81–83].

17.8.2. Zmiana na inną terapię antyandrogenową

Ostatnio zainteresowano się inną prostą metodą: alternatywną terapią antyandrogenową [84]. Po tym, jak zaprzestano CAB u 232 pacjentów z progresją (76% w stadium M1b), wpływ zespołu odstawienia antyandrogenu obserwowano u 31 mężczyzn (15,1%). Leczenie hormonalne drugiej linii było podjęte poprzez dodanie alternatywnego niesteroidowego leku (np. flutamid zastępowano bikalutamidem i na odwrót). Obserwowano >50% spadek stężenia PSA u 83 mężczyzn (35,8%), niezależnie od wcześniejszego efektu zespołu odstawienia, trwający ponad 6 miesięcy. Im wyższe było stężenie PSA na początku leczenia drugiej linii, tym obserwowano krótsze przeżycie wolne od progresji i niższy odsetek odpowiedzi PSA.

17.8.3. Odstawienie antyandrogenu przy równoczesnym włączeniu ketokonazolu

Nadnercza wydzielają około 10% krążących we krwi androgenów u człowieka. Niektóre komórki nowotworowe w stanie niezależności od androgenów muszą zachowywać wrażliwość na androgeny, gdyż obserwuje się odpowiedź kliniczną spowodowaną przez dalsze obniżenie stężenia krążących androgenów po obustronnej adrenalectomii lub podaniu leków blokujących steroidogenezę nadnerczową.

Aminoglutetimid, ketokonazol lub kortykosteroidy działają w głównej mierze poprzez ten mechanizm [85–89], wywołując odpowiedź PSA u około 25% chorych przez około 4 miesiące. Równoczesne włączenie ketokonazolu po odstawieniu antyandrogenu dawało istotnie wyższą odpowiedź PSA (32% względem 11%) i dłuższy czas do progresji PSA (8,6 względem 5,9 miesiąca) w porównaniu z samym odstawieniem antyandrogenu [89].

17.8.4. Estrogeny

Rak stercza zazwyczaj wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych, która zwiększa się po ablacji androgenowej u zwierząt domowych. W warunkach *in-vitro* estrogeny mogą aktywować zmutowane receptory androgenowe izolowane z niezależnego od androgenów RGK, podczas gdy wysokie dawki estrogenów doprowadzają do obiektywnej odpowiedzi typu *salvage*. Może to być spowodowane zahamowaniem mitozy z powodu bezpośredniego oddziaływania cytotoksycznego na komórki, być może poprzez mechanizm apoptozy [90, 91]. Ostatnio dethylstilboesterol (DES) uzyskał pozytywną odpowiedź PSA w zakresie 24–80% z szacowanym przeżyciem ogólnym 63% po 2 latach [92–94]. Jednak nawet przy niskich dawkach DES prawie jedna trzecia (31%) chorych rozwinęła zakrzepicę żył głębokich, a 7% przeszło zawał serca.

17.8.5. Przyszłość leków antyandrogenicznych

W ostatnich 2 latach pojawiły się w badaniach klinicznych wczesnej I/II fazy potencjalne leki do zastosowania w CRPC, które powinny stać się najważniejszymi nowymi formami leczenia, pod warunkiem, że randomizowane badania III fazy potwierdzą wczesne wyniki. Co więcej, badania tych leków potwierdziły, że stan oporności na kastrację nie oznacza hormonooporności (patrz rozdział 17.2).

17.8.5.1. MDV3100

MDV3100 jest nowym antyandrogenem, pierwszym, który blokuje przejście AR do jądra komórkowego, w odróżnieniu od dostępnych obecnie leków, które nie hamują przejścia AR do jądra komórkowego. Oznacza to, że efekt agonistyczny nie powinien nigdy wystąpić. Podczas ASCO 2009 przedstawiono wyniki fazy I/II oparte

na 140 przypadkach CRPC [95]. W badaniu celowanym na określenie dawki spadek PSA >50% obserwowano u 57% pacjentów niepoddanych uprzednio chemioterapii i u 45% u chorych z rakiem chemoopornym. Na podstawie tych wyników rozpoczęto szeroko zakrojone badanie III fazy u chorych z przerzutowym CRPC po chemioterapii na ponad 1000 chorych z OS, jako pierwszorzędnym punktem końcowym.

17.8.5.2. Octan abirateronu

Drugi lek to inhibitor CYP17, octan abirateronu. U chorych z CRPC lek ten jest w stanie obniżyć PSA >50% u 85% chorych niepoddanych chemioterapii [96], o 50% po docetakselu [97, 98], a nawet o 33% po ketokonazolu [98]. U chorych niepoddanych wcześniej chemioterapii spadek PSA >90% jest obserwowany u 40% pacjentów [96].

Największa do tej pory grupa chorych ujęta w badaniu I/II fazy to 96 mężczyzn niepoddawanych chemioterapii. Po zastosowaniu dawki 1000 mg spadek PSA >50% obserwowano u 67%, a >90% spadek PSA u 19% chorych. Częściowa odpowiedź (oparta na kryteriach RECIST) obserwowana była u 37% chorych. Mediana czasu do progresji wyniosła około 1 roku [7]. Te bardzo obiecujące wyniki doprowadziły do dwóch szeroko zakrojonych badań III fazy: u chemoopornych chorych (n = 1158, badanie ukończono) oraz u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii (n = 1000, rekrutacja pacjentów w toku). W obu próbach OS jest pierwszorzędnym punktem końcowym.

Podsumowując, dostępne są tylko wstępne wyniki dotyczące obu leków, stosowanych obecnie wyłącznie w ramach prób klinicznych. Jednakże leki te mają duży potencjał do przyszłego leczenia CRPC w oparciu o poziom uzyskanej odpowiedzi (PSA i opartej na kryteriach RECIST).

17.9. Terapia niehormonalna (leki cytotoksyczne)

Do leczenia HRPC w stadium przerzutowym dostępnych jest kilka sprawdzonych opcji chemioterapeutycznych (tab. 23). Trwają liczne próby kliniczne, które wykorzystują różne punkty wychwyty we wszystkich znanych szlakach biochemicznych. Dokładny przegląd wykracza poza cele tych wytycznych [6], jako że większość leków, z wyjątkiem docetakselu, jest nadal preparatami doświadczałnymi.

Istotna poprawa w medianie przeżycia – około 2 miesiące – występowała po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu w porównaniu z mitoksantronem + prednizon [99, 100]. W badaniu SWOG 99-16 zmniejszenie dolegliwości bólowych było podobne w obu grupach, jednak działania niepożądane występowały istotnie częściej w przypadku docetakselu niż mitoksantronu.

Tab. 23. Odsetek odpowiedzi PSA, średnie przeżycie, czas do progresji i zmniejszenie dolegliwości bólowych w szeroko zakrojonych, prospektywnych, randomizowanych badaniach III fazy dotyczących chemioterapii u chorych z HRPC

Badanie	n	Obniżenie stężenia PSA >50%	Zmniejszenie dolegliwości bólowych	Przeżycie (miesiące)	Czas do progresji
TAX 327					
Mitoksantron		32%	22%	16,5	---
Docetaksel 75 mg/m ²		45% ¹	35% ³	18,9 ¹	---
Docetaksel 30 mg/m ²		48% ¹	31%	17,4	---
SWOG 99-16					
Mitoksantron	336	50% ¹	---	17,5 ²	6,3 miesiąca ¹
Docetaksel/EMP	338	27%	---	15,6	3,2 miesiąca
CALGB 9182					
Hydrokortyzon	123	38% ⁴	---	12,3	2,3 miesiąca
Mitoksantron/HC	119	22%	---	12,6	3,7 miesiąca ⁴
Tannock i wsp.					
Prednizon	81	22%	12%	---	43 tygodnie ¹
Mitoksantron/Pred	80	33%	29% ²	---	18 tygodni

EMP = estramustyna; HC = hydrokortyzon; Pred = prednizon

¹ p < 0,000; ² p = 0,001; ³ p = 0,01; ⁴ p < 0,03

17.9.1. Wybór momentu rozpoczęcia chemioterapii w przerzutowym HRPC

Zaleca się wdrożyć bezzwłocznie chemioterapię w HRPC u objawowych chorych i, o ile to możliwe, co 3 tygodnie, ponieważ schemat ten związany jest z poprawą przeżycia. Tygodniowy schemat skutkuje taką samą poprawą i musi być rozpatrywany u pacjentów niemogących otrzymać leczenia według optymalnego schematu (poziom zaleceń: 1b), ponieważ jest bardziej skuteczny niż najlepsze leczenie wspomagające [101].

U chorych bezobjawowych moment rozpoczęcia chemioterapii nie został jasno określony, powinien być ustalony indywidualnie.

Opisywano liczne negatywne czynniki rokownicze, takie jak stężenie PSA >114 ng/ml, PSA DT <55 dni lub obecność przerzutów narządowych [102]. W oparciu o badanie TAX 327 przedstawiono ostatnio lepszą definicję grup ryzyka. Czynniki rokowniczymi były: przerzuty trzewne, ból, niedokrwistość (Hb <13 g/dl), progresja zmian kostnych w scyntygrafii i wcześniejsze stosowanie estramustyny przed docetakselem. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy ryzyka – niskiego (0–1 czynnik), pośredniego (2 czynniki) i wysokiego (3–4 czynniki) – prowadzące do trzech różnych median OS: 25,7, 18,7 i 12,8 miesięcy [103]. Dwa niezależne badania sugerowały ponadto, że stężenie białka C reaktywnego (CRP) <8 mg/ml pozwala przewidzieć poprawę przeżycia (współczynnik ryzyka [HR] – 2,96) [104, 105]. Wiek jako taki nie jest przeciwwskazaniem do stosowania docetakselu [106].

Obecnie jedynym wskazaniem do chemioterapii w HRPC u chorych bez przerzutów jest stosowanie jej w obrębie badań klinicznych, a pacjentom powinno się zalecać, by w nich uczestniczyli.

17.9.2. Taksany w terapii skojarzonej w HRPC

W dążeniu do poprawy wyników leczenia prowadzone są obecnie dalsze badania fazy I i fazy II, łączące taksany z *anti-bcl-2*, kalcitriolem (badanie wstrzymano z powodu nieoczekiwanej toksyczności), exisulindem i talidomidem, skutkujące 60% odpowiedzią PSA [107–110].

W randomizowanym badaniu II fazy porównującym docetaksel vs docetaksel + talidomid [107] 75 mężczyzn z HRPC niepoddawanych uprzednio chemioterapii zostało przypisanych losowo do grupy otrzymującej albo docetaksel w dawce 30 mg/m² przez 5 z 6 tygodni, albo docetaksel w tej samej dawce i schemacie w skojarzeniu z talidomidem w dawce 200 mg doustnie każdego dnia. Spadek stężenia PSA ≥50% występował częściej w grupie otrzymującej terapię skojarzoną (53%) w porównaniu do grupy leczonej tylko docetakselem (37%) (różnica nieistotna statystycznie). Po 18 miesiącach mediany PFS i OS w grupie docetaksel + talidomid wynosiły odpowiednio 5,9 miesiąca i 68% względem 3,7 miesiąca i 43% w grupie tylko docetakselu (różnica nieistotna statystycznie). Odnotowano jednak znaczne działania niepożądane, z epizodami zakrzepowo-zatorowymi u 28% chorych w ramieniu terapii skojarzonej w porównaniu do 0% w ramieniu docetakselu. Ostatnie badanie III fazy u chorych z HRPC bez przerzutów potwierdziło potencjalne korzyści z zastosowania talidomidu w porównaniu do placebo; PFS 15 miesięcy względem 9,6 miesiąca (p = 0,0002) [111].

Tak zwane małe cząsteczki są często testowane w połączeniu z docetakselem, szczególnie, ale nie wyłącznie, te celowane na szlak czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Po interesujących wynikach badań fazy I/II, aktualnie jest prowadzonych kilka szeroko zakrojonych badań fazy III (każde obejmujące około 1000 chorych), w których stosuje się bewacizumab (przeciwciało monoklonalne), aflibercept (VEGF trap), sunitinib (anty-VEGF) lub dazatinib (anty-SRC).

17.9.3. Mitoksantron w połączeniu z kortykosteroidami

Mitoksantron w połączeniu z kortykosteroidami [112, 113] był pierwotnie szeroko badany u chorych z objawowymi zmianami kostnymi z powodu HRPC. W badaniu CALGB 9182 [113] 244 chorych z objawowym HRPC zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej albo mitoksantron + hydrokortyzon w dawce 12 mg/m² co 3 tygodnie, albo tylko hydrokortyzon. Nie zaobserwowano różnic odnośnie przeżycia, odpowiedzi PSA ani mediany czasu do progresji. Jakość życia była jednak istotnie lepsza w ramieniu terapii skojarzonej. W innym badaniu [112] 161 mężczyzn z bolesnymi przerzutami do kości z powodu HRPC zostało zrandomizowanych do przyjmowania mitoksantronu + prednizonu lub tylko prednizonu. Odnotowano znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych w grupie terapii skojarzonej (29%) względem tylko prednizonu (12%, p = 0,01). Co więcej, czas trwania efektu paliatywnego był dłuższy u chorych otrzymujących mitoksantron (43 tygodnie względem 18 tygodni, p <0,0001). Nie zaobserwowano istotnych różnic odnośnie odpowiedzi PSA i mediany czasu przeżycia. Znowu jednak QoL istotnie poprawiło się z powodu zmniejszenia dolegliwości bólowych.

17.9.4. Alternatywne schematy lecznicze

Zachęcające wyniki uzyskano w przypadku terapii alternatywnych, ocenianych w prospektywnych badaniach klinicznych II fazy [114–117], w tym takich leków jak: pegylowana doksorubicyna, winorelbina, paklitaksel w połączeniach, karboplatyna + estramustyna, winblastyna w skojarzeniach, doksorubicyna + izotopy promieniotwórcze oraz połączenie docetakselu i mitoksantronu.

Brak reprezentatywnych randomizowanych badań III fazy i nieznana długotrwała skuteczność są głównymi problemami związanymi z wszystkimi tymi badaniami.

17.9.5. Estramustyna w terapiach skojarzonych

Obiecujące wyniki w prospektywnych badaniach klinicznych dotyczyły synergistycznego działania estramustyny w połączeniu z innymi lekami celowanymi na mikrotubule.

Połączenie estramustyna + winblastyna jest najlepiej zbadanym skojarzeniem estramustyny. Mimo różnych dawek estramustyny i winblastyny stosowanych w prospektywnych randomizowanych badaniach, istotny spadek PSA i mierzalne odpowiedzi były opisywane w trzech różnych badaniach. Pomimo że czas do progresji i częstość ponad 50% spadku PSA były istotnie wyższe w ramieniu estramustyna + winblastyna, mediana przeżycia nie różniła się znacząco między grupami estramustyna a estramustyna + winblastyna [118]. Ostatnia metaanaliza [119] wykazała, że dodanie estramustyny do chemioterapii wydłużało czas do progresji PSA, a także OS. Zaobserwowano jednak istotne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (do 7%) [120], wymagające profilaktycznego systematycznego stosowania warfaryny.

17.9.6. Doustny cyklofosfamid

Dożylny cyklofosfamid był testowany w licznych badaniach. Forma doustna wydaje się być mniej toksyczna niż dożylna i może mieć silniejsze działanie. Badanie efektów stosowania doustnego cyklofosfamidu w połączeniu z doustnym etopozydem u 20 chorych wypadło zachęcająco [121, 122].

17.9.7. Cisplatyna i karboplatyna

Cisplatyna i karboplatyna są skuteczne jako pojedyncze leki w terapii RGK. Mają także udokumentowane działanie synergistyczne z etopozydem i paklitaksellem *in vitro* w innych chorobach nowotworowych, np. w nowotworach płuca i jajników. Ponieważ estramustyna ma także działanie synergistyczne do tych leków, połączenie tych trzech preparatów jest obecnie badane. Skojarzenie estramustyny, etopozydu i cisplatyny (lub karboplatyny) wykazuje znaczące działanie w słabo zróżnicowanym HRPC. Połączenie estramustyny, etopozydu i paklitakselu przyniosło wysoki odsetek odpowiedzi [116].

17.9.8. Suramina

Działanie suraminy w HRPC polega prawdopodobnie na hamowaniu wiązania czynników wzrostu (np. TGF- β) do ich receptorów. Wyniki ostatnich badań wznowiły zainteresowanie suraminą w leczeniu HRPC [123–125].

17.9.9. Leki niecytotoksyczne: szczepionki

Szczepionki w raku stercza były badane przez długi czas, początkowo z rozczarującymi wynikami. Ostatnio szeroko zakrojone badanie III fazy (n = 500) potwierdziło wyniki wcześniejszego badania III fazy, które wykazało korzyść w OS niezwiązaną z odpowiedzią PSA czy PFS (patrz rozdział 17.3.1). W pierwszym badaniu III fazy łącznie 127 chorych z CRPC zostało losowo przydzielonych albo do ramienia Sipuleucelu-T (Provenge), albo placebo [40], z przejściem między grupami (*cross-over*) dozwolonym przy progresji. Pierwszorzędowy punkt końcowy (czas do progresji) nie został osiągnięty, ale odnotowano istotną różnicę w OS (HR 1,7), wykazując *proof of principle* dla tego postępowania i prowadząc do drugiego randomizowanego badania na 500 chorych z OS jako pierwszorzędowym punktem końcowym. Ponownie obserwowano istotną statystycznie korzyść w OS (25,8 miesiąca względem 21,7; HR 0,77; p = 0,03). Razem z wynikami TRICOM (PROSTVAC) badania te stanowią jedyne pozytywne wyniki uzyskane ze szczepionkami w RGK. Wyniki te wskazują jednak na możliwą przyszłość szczepionek, zwłaszcza że uzyskano akceptowalną tolerancję terapii (bez działań niepożądanych 3 stopnia i tylko przejściowymi 1 i 2 stopnia).

17.9.10. Terapia celowana na kości

Kość jest pierwotnym miejscem przerzutów komórek raka stercza, co daje racjonalne podstawy do stosowania leków chroniących kości oraz zapobiegających kolonizacji i dalszemu rozwojowi w kościach komórek nowotworowych. Poza kwasem zoledronowym i denosumabem (patrz rozdział 12.7.1) istnieją inne obiecujące leki, głównie celowane na oś endoteliny-1. Pierwszy taki lek (atrasentan) pozwolił uzyskać pewną biologiczną

odpowieź, ale wyniki badań klinicznych były niejednoznaczne [126], prawdopodobnie ze względu na nieodpowiednią ich konstrukcję. Wykonano jednakże badanie typu *proof of principle*, a druga generacja blokerów jest rozwijana po zachęcającym badaniu II fazy [127] i szeroko zakrojonym badaniu III fazy w CRPC nieprzerzutowym (>1000 chorych), rozsiałym (>500 chorych) albo w skojarzeniu z docetakselem (>1000 chorych).

17.9.11. Chemioterapia ratująca

Ponieważ u większości chorych, którzy otrzymują chemioterapię opartą o docetaksel z powodu HRPC progresja choroby wystąpi w ciągu 6 do 8 miesięcy, przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających rolę ratunkowej chemioterapii. Wyniki sugerują, że najbardziej odpowiednim podejściem jest przerywana chemioterapia z docetakselem [128, 129], leczenie ukierunkowane molekularnie [131, 132] i satraplatyna drugiej linii [133].

Liczne grupy stosowały przerywaną terapię drugiej linii z docetakselem u chorych, którzy zdecydowanie odpowiedzieli na docetaksel pierwszej linii [128–130]. Zasadniczo, odpowiedź PSA można uzyskać u około 60% chorych z medianą czasu do progresji około 6 miesięcy, natomiast toksyczność związana z leczeniem jest minimalna i podobna do tej występującej podczas terapii pierwszej linii z docetakselem. Inne ostatnio opracowane podejście to leczenie ukierunkowane molekularnie [131–136], chociaż potrzeba więcej badań na większej liczbie chorych.

Schematy chemioterapeutyczne oparte na pochodnych platyny były badane u chorych z HRPC. Pomimo że pochodna platyny, satraplatyna, wykazywała aktywność w odniesieniu do HRPC, a w badaniach klinicznych dawała nadzieję, FDA w 2008 roku odrzuciło jej zastosowanie w HRPC.

Wiele nowych leków, takich jak gefitinib, bawacizumab (faza III CALB 90401), oblimersen (faza III EORTC 30021) i szczepionka G-Vax [136], jest testowanych w badaniach klinicznych III fazy. Badanie G-Vax zostało zatrzymane przedwcześnie z powodu znamiennej wyższej śmiertelności w ramieniu badanego leku w porównaniu z kontrolnym ramieniem docetakselu.

Ostatnio opublikowano pozytywne wyniki prospektywnego, randomizowanego badania III fazy, porównującego skuteczność terapeutyczną pochodnej taksanu, cabazitakselu + prednizon z mitoksantronem + prednizon u 755 chorych z opornym na kastrację RGGK, u których doszło do progresji po lub podczas chemioterapii opartej na docetakselu [137].

Pacjenci otrzymali maksymalnie 10 cykli cabazitakselu (25 mg/m²) lub mitoksantronu (12 mg/m²). W obu ramionach badania chorzy otrzymywali także 10 mg prednizonu dziennie przez cały okres terapii. Całkowite przeżycie było pierwszorzędnym punktem końcowym, a przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo – drugorzędowymi punktami.

Pacjenci w ramieniu cabazitakselu mieli znamienne dłuższe przeżycie całkowite – 15,1 miesiąca niż w ramieniu mitoksantronu – 12,7 miesiąca (p < 0,0001). W ramieniu cabazitakselu wykazano również istotną poprawę w przeżyciu wolnym od wznowy (2,8 względem 1,4 miesiąca, p < 0,0001), obiektywną odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST (14,4% względem 4,4%, p < 0,005) i odsetek odpowiedzi PSA (39,2% względem 17,8%, p < 0,0002).

Działania niepożądane stopnia 3–4 według WHO związane z leczeniem rozwijali znacznie częściej pacjenci w ramieniu cabazitakselu, szczególnie powikłania hematologiczne (68,2% względem 47,3%, p < 0,0002) i niehematologiczne (57,4% względem 39,8%, p < 0,0002).

Wnioski

Na podstawie pozytywnych wyników tego prospektywnego randomizowanego badania klinicznego III fazy (poziom dowodu: 1) cabazitaksel powinien być brany pod uwagę w leczeniu progresywnego CRPC po terapii docetakselem.

17.10. Możliwości leczenia paliatywnego

17.10.1. Bolesne przerzuty do kości

Większość chorych z HRPC ma bolesne przerzuty do kości. Radioterapia z pól zewnętrznych jest wysoce skuteczna [138], nawet po zastosowaniu pojedynczej frakcji [139]. Dwa radioizotopy, stront⁸⁹ i samar¹⁵³

mogą częściowo lub całkowicie zmniejszać dolegliwości bólowe u nawet 70% chorych, ale nie powinny być podawane zbyt późno, kiedy ból jest niepodatny na leczenie. Wczesne zastosowanie może wywołać mielosupresję, czyniąc następczą chemioterapię bardzo trudną [140], chociaż w ostatnim badaniu I fazy wykazano możliwość do opanowania toksyczność hematologiczną przy powtarzającym podawaniu docetakselu i samaru¹⁵³. Zastosowanie samaru¹⁵³ jako terapii konsolidacyjnej po wyraźnej odpowiedzi na docetaksel może także pomóc w wyjściowo bolesnych przerzutach do kości [141]. Leczenie paliatywne innym radioizotopem, radem²²³, dostarczyło obiecujących wyników w badaniu II fazy u chorych z bolesnymi przerzutami do kości w kategoriach postępowania paliatywnego i OS, mając tylko łagodną toksyczność hematologiczną [142].

17.10.2. Najczęstsze powikłania z powodu przerzutów do kości

Do najczęstszych powikłań z powodu przerzutów do kości zalicza się: dolegliwości bólowe, kompresje lub deformacje kręgow z powodu złamań patologicznych i ucisk na rdzeń kręgowy. Osteoporoza może także powodować złamania, więc powinno się stosować jej prewencję (patrz wyżej). Skutecznym leczeniem bolesnych złamań jest cementoplastyka, która znacznie zmniejsza ból i poprawia QoL [143]. Ważne jest jednak, aby nadal proponować chorym standardowe paliatywne leczenie operacyjne, które może być bardzo skuteczne w postępowaniu z przerzutami osteoblastycznymi [144, 145].

Zagrażający ucisk na rdzeń kręgowy jest stanem nagłym. Musi zostać wcześniej rozpoznany, a chorzy powinni być pouczeni, jak rozpoznawać objawy ostrzegawcze. W momencie podejrzenia należy zastosować wysokie dawki kortykosteroidów i tak szybko, jak to możliwe, wykonać MRI. Należy zaplanować konsultację neurochirurgiczną celem rozważenia możliwości odbarwienia rdzenia kręgowego [146]. W przeciwnym razie radioterapia z pól zewnętrznych jest leczeniem z wyboru.

17.10.3. Bisfosfoniany

Ostatnio bisfosfoniany były stosowane, by zahamować resorpcję kości przez osteoklasty i prekursorów osteoklastów w HRPC, aby zapewnić skuteczne leczenie powikłań kostnych oraz zmniejszyć dolegliwości bólowe lub zapewnić całkowite uśmierzenie bólu. W największym pojedynczym badaniu III fazy [147] 643 chorych z HRPC z przerzutami do kości zostało losowo przypisanych do grupy z kwasem zoledronowym w dawce 8 mg albo 4 mg co 3 tygodnie przez kolejne 15 miesięcy lub do ramienia placebo. Po 15 i 24 miesiącach obserwacji pacjenci leczeni tylko 4 mg kwasu zoledronowego mieli mniej powikłań kostnych w porównaniu z grupą placebo (44% względem 33%, $p = 0,021$) i mniej złamań patologicznych (13,1% względem 22,1%, $p = 0,015$). Co więcej, czas do pierwszego zdarzenia kostnego był dłuższy w grupie zoledronianu, poprawiając QoL. Pacjenci byli na początku losowo przydzieleni do grup otrzymujących 4 mg albo 8 mg kwasu zoledronowego, ale ze względu na toksyczność dawka 8 mg została potem zredukowana do 4 mg.

Obecnie bisfosfoniany mogą być proponowane chorym z przerzutami do kości w HRPC celem zapobiegania powikłaniom kostnym, nawet jeśli najlepszy schemat dawkowania nie jest ustalony. Aktualnie lek podaje się co 3 tygodnie lub częściej. Nie należy zapominać o toksyczności, tj. martwicy kości szczęki, szczególnie preparatów aminobisfosfonianów [148]. Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami pacjenci powinni przejść badanie dentystryczne. Ryzyko martwicy żuchwy/szczęki rośnie u chorych po urazach, operacjach stomatologicznych lub infekcjach zębowych, jak również przy długotrwałym podawaniu dożylnym bisfosfonianów [149].

Ból z powodu przerzutów do kości jest najbardziej wyniszczającym powikłaniem HRPC. Bisfosfoniany były bardzo skuteczne z odsetkiem odpowiedzi 70–80% w niedużych, otwartych badaniach klinicznych, co w połączeniu z niską częstością działań niepożądanych czyni je idealnymi lekami do paliatywnego leczenia zaawansowanego HRPC [150–152].

Bisfosfoniany powinny być rozważane wcześniej w postępowaniu z objawowym HRPC. Należy pamiętać o krytycznych zagadnieniach leczenia paliatywnego, kiedy rozważa się dodatkowe leczenie systemowe, w tym terapię przeciwbólową, leczenie zaparc, braku apetytu, nudności, wyczerpania i depresji, które występują często (tzn. paliatywną radioterapię z pól zewnętrznych, kortyzon, leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne).

Hormonooporny RGK jest zwykle chorobą wyniszczającą, często dotykającą starszych mężczyzn. Często potrzebne jest podejście multidyscyplinarne, z udziałem onkologów, radioterapeutów, urologów, pielęgniarek, psychologów i pracowników opieki społecznej [153].

17.11. Podsumowanie leczenia po terapii hormonalnej

Nie ma obecnie istotnej zmiany w leczeniu po terapii hormonalnej, o ile nowe leki, MDV3100 i abirateron, nie staną się dostępne po tym, jak wyniki randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną zostaną opublikowane [34].

Zalecenia	GR
Zaleca się odstawienie terapii antyandrogenowej, kiedy dojdzie do progresji PSA.	B
Cztery do sześciu tygodni po odstawieniu flutamidu lub bikalutamidu ewentualny efekt odstawienia antyandrogenu powinien być widoczny.	B
Nie można podać jednoznacznych zaleceń odnośnie do najbardziej skutecznego leku do wtórnego leczenia hormonalnego, ponieważ dane z randomizowanych prób klinicznych są ograniczone.	C

17.12. Zalecenia dotyczące leczenia cytotoksycznego CRPC

Zalecenia	GR
Pacjenci z CRPC powinni być konsultowani, prowadzeni i leczeni przez zespół multidyscyplinarny – byłaby to sytuacja idealna.	
W nieprzerzutowym CRPC terapia cytotoksyczna powinna być rozważana tylko w próbach klinicznych.	
U chorych tylko z rosnącym PSA należy udokumentować dwa kolejne wzrosty stężenia PSA w surowicy krwi powyżej poprzedniego poziomu odniesienia [31].	B
Przed leczeniem stężenie PSA powinno wynosić >2 ng/ml, by zapewnić prawidłową interpretację efektywności terapii.	B
Potencjalne korzyści terapii cytotoksycznej i spodziewane działania niepożądane powinny być omawiane z każdym chorym indywidualnie.	C
U chorych z przerzutowym CRPC, którzy są kandydatami do terapii cytotoksycznej, docetaksel w dawce 75 mg/m ² co 3 tygodnie wykazał znamienne wydłużenie przeżycia.	A
U chorych z objawowymi przerzutami do kości z powodu CRPC docetaksel albo mitoksantron z prednizonem lub hydrokortyzonem są realnymi opcjami terapeutycznymi.	A
Terapia drugiej linii w oparciu o docetaksel powinna być rozważana u chorych uprzednio odpowiadających na leczenie docetaksem. W przeciwnym razie, leczenie jest dostosowywane indywidualnie do chorego.	B
Cabazitaksel powinien być rozważany jako skuteczne leczenie drugiej linii po docetakselu.	A

GR = stopień zaleceń

17.13. Zalecenia dotyczące leczenia paliatywnego CRPC

Zalecenia	GR
Pacjenci z objawowymi i rozległymi zmianami przerzutowymi w kościach mogą nie odnieść korzyści z leczenia w kategoriach wydłużenia długości życia.	A
Postępowanie z tymi pacjentami powinno być nakierowane na poprawę QoL, a przede wszystkim na zmniejszenie dolegliwości bólowych.	A
Postępowanie farmakologiczne o najwyższej skuteczności i najmniejszej częstości działań niepożądanych jest głównym celem terapii.	A
Bisfosfoniary mogą być proponowane chorym ze zmianami nowotworowymi w kościach (badany pod tym względem był głównie kwas zoledronowy) celem prewencji powikłań kostnych. Jednakże korzyści muszą być ważone względem toksyczności tych leków, w szczególności względem martwicy szczęki.	A
Leczenie paliatywne, takie jak: stosowanie radioizotopów, radioterapii z pól zewnętrznych, adekwatne stosowanie leków przeciwbólowych, powinno być rozważane wcześniej w postępowaniu z chorymi z bolesnymi zmianami przerzutowymi w kościach.	B
Operacje rdzenia kręgowego lub odbarczająca radioterapia to zabiegi wykonywane w stanach nagłych, które muszą być brane pod uwagę u chorych z objawami neurologicznymi.	A

GR = stopień zaleceń

Konsultacja merytoryczna: dr. n. med. **Tomasz Borkowski**, FEBU

17.14. Piśmiennictwo

1. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981 Dec; 41(12 Pt 1): 5070–5075.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7307008>
2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983 Apr; 43(4): 1809–1818.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831420>
3. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995 May; 332(21): 1393–1398.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723794>
4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995 Dec; 80(12): 3494–3500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530589>
5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinanen R, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen with drawal. *J Urol* 1995; 153: 379A (abstract #603).
6. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, Saad F, Schröder FH, Sternberg C, Tombal B, Visakorpi T. Castration resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009 Oct; 56(4): 594–605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560857>
7. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec 8; 16(6): 458–462.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962664>
8. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008 Jun; 53(6): 1129–1137.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262723>
9. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997 Jan; 57(2): 229–233.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000560>
10. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *Natl Cancer Inst* 1993 Oct; 85(20): 1657–1669.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692074>
11. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Aug; 3(8): 1389–1397.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815823>
12. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996 Oct; 156(4): 1511–1516.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808919>
13. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997 Jul; 158(1): 131–137.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186339>
14. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997 Feb; 8(1): 11–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299577>
15. Chi KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005 Feb; 23(1): 33–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723221>
16. Zhang Z, Li M, Wang H, Agrawal S, Zhang R. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene

- in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Sep; 100(20): 11636–11641.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130078>
17. Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, Looijenga LH, van Gurp RJ, Stoop H, van der Kwast TH, Trapman J. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006 Apr; 208(5): 699–707.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402365>
 18. Kim IY, Ahn HJ, Zelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996 Aug; 2(8): 1255–1261.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816295>
 19. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, Han M, Partin AW, Vessella RL, Isaacs WB, Bova GS, Luo J. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009 Jan; 69(1): 16–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117982>
 20. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, Wilson EM, French FS. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Jan; 10(2): 440–448.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760063>
 21. Koivisto PA, Schleutker J, Helin H, Ehren-van Eekelen C, Kallioniemi OP, Trapman J. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999 Nov; 5(11): 3578–3582.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589774>
 22. Mitsiades N, Schultz N, Taylor BS, Hieronymus, Satagopan H, Scardino JP, Reuter VE, Sander C, Sawyers C, Scher HI; Prostate Cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009 (suppl; abstract #5002).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31770
 23. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2001 May 1; 61(9): 3550–3555.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325816>
 24. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiters D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999 Feb; 20(1): 22–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10047972>
 25. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008 Jun; 68(11): 4447–4454.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708>
 26. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, Ettinger SL, Gleave ME, Nelson CC. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008 Aug; 68(15): 6407–6415.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676866>
 27. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006 Mar; 66(5): 2815–2825.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510604>
 28. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996 Feb; 2(2): 389–398.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816182>
 29. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW,

- Vogelzang NJ, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003 Jul; 21(14): 2673–2678.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860943>
30. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005 Oct; 310(5748): 644–648.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254181>
 31. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end pointsof clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar; 26(7): 1148–1159.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
 32. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998 Oct; 160(4): 1220–1229.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751323>
 33. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999 Nov; 17(11): 3461–3467.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550143>
 34. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb; 39(2): 121–130.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223670>
 35. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997 Oct; 11(10): 1551–1560; discussion 1560–1563, 1567–1568.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348559>
 36. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCA). *Semin Oncol* 1994 Oct; 21(5): 620–629.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524155>
 37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan; 45(2): 228–247.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
 38. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005 Oct; 65(2): 178–187.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948151>
 39. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996 Nov; 88(22): 1623–1634.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606>
 40. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul; 24(19): 3089–3094.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734>
 41. Kantoff P W, Schuetz T, Blumenstein BA, Glode MM, Bilhartz D, Gulley J, Schlom J, Laus R, Godfrey W.

- Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).
J Clin Oncol 27: 15s, 2009 (suppl; abstract #5013).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=33254
42. Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Recent progress and pitfalls in testing novel agents in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Oct; 56(4): 606–608.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635642>
 43. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997 Apr; 33(4): 560–565.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274435>
 44. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr; 11(4): 607–615.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
 45. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994 Apr; 12(4): 683–688.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512126>
 46. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994 Oct; 12(10): 2005–2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523606>
 47. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992 Nov; 10(11): 1754–1761.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383436>
 48. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996 Jun; 14(6): 1756–1764.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
 49. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999 May; 26(2): 303–310, viii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361553>
 50. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J Clin Oncol* 1990 Nov; 8(11): 1830–1838.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700078>
 51. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr; 11(4): 607–605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
 52. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May; 16(5): 1835–1843.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586898>
 53. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997 Jul; 50(1): 100–105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218026>
 54. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, Heller G. Circulating tumour cells as

- prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trialdata. *Lancet Oncol* 2009 Mar; 10(3): 233–239.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213602>
55. Helo P, Cronin AM, Danila DC, Wenske S, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Koscuizka M, Väänänen RM, Pettersson K, Chun FK, Steuber T, Huland H, Guillonneau BD, Eastham JA, Scardino PT, Fleisher M, Scher HI, Lilja H. Circulating prostate tumor cells detected by reverse transcription-PCR in men with localized or castration-refractory prostate cancer: concordance with CellSearch assay and association with bone metastases and with survival. *Clin Chem* 2009 Apr; 55(4): 765–773.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233911>
 56. Goodman OB Jr, Fink LM, Symanowski JT, Wong B, Grobaski B, Pomerantz D, Ma Y, Ward DC, Vogelzang NJ. Circulating tumor cells in patients with castration-resistant prostate cancer baseline values and correlation with prognostic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Jun; 18(6): 1904–1913.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505924>
 57. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 Jan; 165(1): 136–140.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
 58. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 1981 Jan; 17(1): 49–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456197>
 59. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988 Sep; 6(9): 1456–1466.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>
 60. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Nov; 11(11): 2167–2172.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>
 61. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994 Sep; 12(9): 1868–1875.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>
 62. Szmulewitz R, Mohile S, Posadas E, Kunnavakkam R, Karrison T, Manchen E, Stadler WM. A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Jul; 56(1): 97–103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282098>
 63. Morris MJ, Huang D, Kelly WK, Slovin SF, Stephenson RD, Eicher C, Delacruz A, Curley T, Schwartz LH, Scher HI. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Aug; 56(2): 237–244.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375217>
 64. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003 Dec; 62(Suppl 1): 87–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747046>
 65. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen with drawal syndrome. *J Urol* 1993 Mar; 149(3): 607–609.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>
 66. Scher HI, Kelly WK. Flutamide with drawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Aug; 11(8): 1566–1572.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>
 67. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex with drawal: evidence for an antiandrogen with drawal syndrome. *Urology* 1994 Mar; 43(3): 408–410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>
 68. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation

- of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen with drawal syndrome. *J Urol* 1995 Jun; 153(6): 1946–1947.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>
69. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997 Jan; 15(1): 382–388.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>
70. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994; 5: 34–38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513530>
71. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997 Aug; 15(8): 2928–2938.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256137>
72. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bublely GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998 Jan; 159(1): 149–153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400459>
73. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996; 15: 245 (abstr).
74. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 Jun; 20(3): 308–310.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167760>
75. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996 Jun; 73(12): 1576–1580.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664133>
76. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000 Feb; 88(4): 825–834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
77. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, Chapman RA, Mills GM, Raghavan D, Crawford ED; Southwest Oncology Group. Antiandrogen with drawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008 Jun; 112(11): 2393–2400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>
78. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993 Feb; 71(3 Suppl): 1046–1049.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428326>
79. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, Coleman D, Hussain MH, Sartor AO, Chatta GS, Lowe BA, Eisenberger MA, Crawford ED. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001 Jul; 58(1): 53–58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445479>
80. Sartor O, Gomella LG, Gagnier P, Melich K, Dann R. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *Can J Urol* 2009 Oct; 16(5): 4806–4812.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796455>
81. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995; 23: 43–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621473>
82. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer (published erratum of serious dosage

error appears in *Oncology* (Huntingt) 1993 Jun; 7(6): 2.
Oncology 1993 May; 7(5): 17–24, 27; discussion 27–29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512779>

83. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen with drawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995 Aug; 154(2 Pt 1): 448–453.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541862>
84. Suzuki H, Okihara K, Miyake H, Fujisawa M, Miyoshi S, Matsumoto T, Fujii M, Takihana Y, Usui T, Matsuda T, Ozono S, Kumon H, Ichikawa T, Miki T; Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008 Sep; 180(3): 921–927.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635218>
85. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide with drawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of ‘hormone refractory’ prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 Feb; 86(3): 222–227.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506794>
86. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide with drawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993 Sep; 150(3): 908–913.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>
87. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21(4): 319–322.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370740>
88. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993 Feb; 71(3 Suppl): 1068–1073.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428329>
89. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang A. Antiandrogen with drawal alone or in combination with ketokonazole in androgenindependent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004 Mar; 22(6): 1025–1033.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>
90. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989 Sep; 34(3): 134–138.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476882>
91. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jul; 88(13): 908–917.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656443>
92. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998 Aug; 52(2): 257–260.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697791>
93. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1–2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan; 161(1): 169–172.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
94. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Oncol* 2004 Sep; 22(18): 3705–3712.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>
95. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Taplin M, Efstathiou E, Anand A, Hung D, Hirmand M, Fleisher M, The Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in a phase I/II study of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009 (suppl; abstract #5011).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34746
96. Ryan C, Efstathiou E, Smith M, Taplin M, Bubley G, Logothetis C, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Small EJ.

- Phase II multicenter study of chemotherapy (chemo)-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC) not exposed to ketoconazole (keto), treated with abiraterone acetate (AA) plus prednisone. J Clin Oncol 27: 15s, 2009 (suppl; abstract #5046).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34693
97. Reid AH, Attard G, Danila D, Ryan CJ, Thompson E, Kheoh T, Molina A, Small E, Scher H, De-Bono JS. A multicenter phase II study of abiraterone acetate (AA) in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts). J Clin Oncol 27: 15s, 2009 (suppl; abstract #5047).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34016
98. Danila DC, de Bono J, Ryan CJ, Denmeade S, Smith M, Taplin M, Bublely G, Molina A, Haqq C, Scher HI. Phase II multicenter study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone therapy in docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts): Impact of prior ketoconazole (keto). J Clin Oncol 27: 15s, 2009 (suppl; abstr 5048).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31591
99. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. New Engl J Med 2004 Oct; 351(15): 1513–1520.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>
100. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 2004 Oct; 351(15): 1502–1512.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
101. Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. Eur Urol 2007 Dec; 52(6): 1691–1698.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>
102. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, de Wit R, Tannock I, Armstrong AJ. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2007; 25(18S): #5058.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5058
103. Armstrong AJ, Halabi S, Tannock IF, George DJ, DeWit R, Eisenberger M. Development of risk groups in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) to facilitate the identification of active chemotherapy regimens. J Clin Oncol 27: 15s, 2009 (suppl; abstract #5137).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31717
104. Graff J, Lalani AS, Lee S, Curd JG, Henner WD, Ryan CW, Venner PM, Ruether JD, Chi KN, Beer TM, ASCENT Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer (AIPC): Results from the ASCENT trial. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2007; 25(18S): abstract #5074.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5074
105. Prins R, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Eilers KM, Beer TM. C-reactive protein as adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Confirmatory results. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5168).
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31355
106. Bompas E, Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzeboc P, Flechon A, Joly F,

- Ferrero J, Fizazi K. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (>75 years) with castration resistant prostate cancer (CRPC): A French National study of 175 patients. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2008; 26(15S): #5145. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5145
107. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004 Jul; 22(13): 2532–2539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226321>
 108. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 2001 Aug; 28(4 Suppl15): 67–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685732>
 109. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. Semin Oncol 2001 Aug; 28(4 Suppl 15): 49–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685729>
 110. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 2001 Aug; 28(4 Suppl 15): 56–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685730>
 111. Figg W, Aragon-Ching JB, Steinberg, Gulley JL, Arlen PM, Sartor O, Petrylak DP, Higano CS, Hussain MH, Dahut WL. Randomized phase III trial of thalidomide (Th) or placebo (P) for non-metastatic PSA recurrent prostate cancer (PCA) treated with intermittent therapy. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2008; 26(15S): abstract #5016. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5016/
 112. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996 Jun; 14(6): 1756–1764. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
 113. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or with out mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. J Clin Oncol 1999 Aug; 17(8): 2506–2513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>
 114. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone refractory prostate carcinoma. Cancer 2004 Sep; 101(5): 948–956. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329902>
 115. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2001 May; 19(9): 2509–2516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331330>
 116. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. Cancer 2003 Jul; 98(2): 269–276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872344>
 115. Oudard S, Caty A, Humblet Y, Beauquin M, Suc E, Piccart M, Rolland F, Fumoleau P, Bugat R, Houyau P, Monnier A, Sun X, Montcuquet P, Breza J, Novak J, Gil T, Chopin D. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. Ann Oncol 2001 Jun; 12(6): 847–852. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484963>
 117. Heidenreich A, Carl S, Gleissner S, Moormann O. Docetaxel (DOC) and mitoxantrone (MIT) in the management of hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstract #1655). http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=101719

118. Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Casetta G, Maréchal JM, Jones WG, Kalman S, Sylvester R. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jan 12; 90(1): 100–105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710214>
119. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, Logothetis CJ, Pignon JP, Michiels S; Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007 Nov; 8(11): 994–1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942366>
120. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Konkle BA, Vaughn DJ; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Presbyterian Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA. Risk of thromboembolic events (TE) with estramustine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): results of a meta-analysis. Abstract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: #1581.
http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe-310ee37a01d/?vgnexoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&index=y&abstractID=102825
121. Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chrétien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996 Mar; 77(6): 1144–1148.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635136>
122. Nelius T, Klätte T, de Riese W, Haynes A, Filleur S. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol* 2009 Apr 14. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365737>
123. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide with drawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995 Aug; 76(3): 453–462.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625127>
124. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995 Sep; 13(9): 2208–2213.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545218>
125. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002 Aug; 20(16): 3369–3375.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177096>
126. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, Sleep DJ, Isaacson JD, Nelson JB; Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007 Nov; 110(9): 1959–1966.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886253>
127. James ND, Caty A, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzeboc P, Morris T, Phung D, Dawson NA. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009 May; 55(5): 1112–1123.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19042080>
128. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(8): 1425–1427.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467765>

129. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 93, abstract #289.
130. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, Heidenreich A. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 93, abstract #281.
131. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004 Dec; 3(3): 165–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>
132. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, Eymard JC, Falcon S, Calabrio F, James N, Bodrogi I, Harper P, Wirth M, Berry W, Petrone ME, McKearn TJ, Noursalehi M, George M, Rozenzweig M. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10; 27(32): 5431–5438.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805692>
133. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Bliss J, Tanguay JD, Glaholm J. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S): abstract #16016.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/16066
134. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004 Dec; 3(3): 165–173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>
135. Periman PO, Sonpavde G, Bernold DM, Weckstein DJ, Williams AW, Zhan F, Boehm KA, Asma L, Hutson TE. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxelbased chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S): abstract #5157.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5157
136. Small EJ, Schellhamme PF, Higano CS, Neumanaitis J, Valone F, Hershberg R. Results of a placebo controlled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): abstract #4500.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/4500
137. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Shen L, Gupta S, De Bono JS: for the TROPIC Investigators. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium, abstract #9.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=73&abstractID=30560
138. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008 Aug; 26(23): 3879–3885.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056>
139. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Natl Cancer Inst* 2005 Jun; 97(11): 798–804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>
140. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007 Aug; 28(8): 623–630.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625384>
141. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Stephenson RD, Hong C, Slovin SF, Solit D, Rathkopf DE, Carrasquillo JA, Larson SM, Scher HI. Phase I study of docetaxel (Tax) and 153Sm repetitively administered for castrate metastatic prostate cancer (CMPC). Abstract. *J Clin Oncol* May 2008; 26(15S): #5001.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5001
142. Laplanche A, Beuzeboc P, Lumbroso J, Massard C, Plantade A, Escudier B, Di Palma M, Bouzy J, Haddad V, Fizazi K. A phase II trial of docetaxel and samarium in patients with bone metastases from castration-refractory prostate cancer (CRPC). Abstract. *J Clin Oncol* Jun 2007; 25(18S): #5122.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5122

143. Nilsson S, Franzén L, Tyrrell C, Blom R, Tennvall JT, Lennernäs B, Johannessen DC, Sokal M, Parker C, Bruland ØS. Radium-223 in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC): Results from a randomized, placebo-controlled, phase II study. Abstract. *J Clin Oncol Jun 2007*; 25(18S): #5071.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5071
144. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil 2003 Jun*; 5(3): 276–283.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018>
145. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery 2007 Sep*; 61(3): 531–537; discussion 537–538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965>
146. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am 2000 May*; 82(5): 642–651.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275>
147. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev 2008 Oct*; 8(4): CD006716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
148. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst 2002 Oct*; 94(19): 1458–1468.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>
149. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol 2008 Mar*; 19(3): 420–432.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
150. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Väänänen K, Pylkkänen L, Pecherstorfer M, Aapro MS. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and nonaminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol 2007 Dec*; 64(3): 198–207.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855108>
151. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol 2001 Jan*; 165(1): 136–1340.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
152. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis 2002*; 5(3): 231–235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496987>
153. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol 1997 Feb*; 15(1): 56–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140>

18. Skróty użyte w tekście

Poniższa lista nie obejmuje skrótów powszechnie stosowanych

3D-CRT – radioterapia konformalna trójwymiarowa
3d-US – trójwymiarowa ultrasonografia
ADT – ablacja androgenowa
AR – receptor androgenowy
AS – aktywny nadzór
ASAP – atypowy rozrost drobnozrazikowy
ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASTRO – Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
AUA – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
BDFS – przeżycie wolne od wznowy biochemicznej
BMD – gęstość mineralna kości
BMI – indeks masy ciała
bNED – bez wznowy biochemicznej
BT – brachyterapia
CAB – całkowita blokada androgenowa
CPA – octan cyproteronu
CPFS – przeżycie wolne od progresji klinicznej
CRPC – rak stercza oporny na kastrację
CRT – radioterapia konformalna
CSAP – krioablacja gruczołu krokowego
CSS – przeżycie swoiste dla raka
CT – tomografia komputerowa
CTC count – zliczanie krążących komórek nowotworowych
DES – diethylstilboesterol
DRE – badanie palcem przez odbytnicę
DHT – diethylstilboesterol
DSS – przeżycie swoiste dla choroby
EBRT – radioterapia z pól zewnętrznych
ECE – naciekanie pozatorebkowe
ECOG – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
ED – zaburzenia wzroku
eLND – rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych
ELND – wybiórcze wycięcie węzłów chłonnych
e-MRI – wewnątrzodbytniczy rezonans magnetyczny
EORTC – Europejska Organizacja Badania i Leczenia Raka
EPC – Grupa Badaczy Wczesnego Raka Stercza
EPCO – Program Wczesnego Wykrywania Raka Stercza
ER-beta – receptor beta estrogenowy

ESRPC – Europejskie Randomizowane Badania Przesiewowe Raka Stercza
FACT-P – czynnościowa ocena terapii raka stercza
FNAB – aspiracyjna biopsja cienkoigłowa
FSH – hormon folikulotropowy
GI – żołądkowo-jelitowe
GR – stopień zaleceń
GU – moczowo-płciowe
HD EBRT – wysokiej dawki EBRT
HDR –brachyterapia z użyciem wysokich dawek
HIFU – skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu
HR – wskaźnik ryzyka
HRPC – hormonooporny rak stercza
HRQoL – skorygowana o zdrowie jakość życia
HT – leczenie hormonalne
IAD – przerywana ablacja androgenowa
IGRT – radioterapia pod kontrolą badań obrazowych
IMRT – radioterapia wysokiej precyzji
IPSS – międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego
LADT – długoterminowa ADT
LDR – brachyterapia o niskiej dawce
LE – poziom dowodu naukowego
LET – liniowy transfer energii
LH – hormon luteinizujący
LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LND – wycięcie węzłów chłonnych
LRP – laparoskopowa prostatektomia radykalna
MRC – Rada ds. Badań Medycznych
MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRSI – spektroskopia rezonansu magnetycznego
NHT – neoadjuwantowa terapia hormonalna
NIH – National Institutes of Health
NVB – pęczki naczyniowo-nerwowe
OS – całkowite przeżycie
PAP – sterczowa kwaśna fosfataza
RGK – rak gruczołu krokowego
PET – pozytronowa emisyjna tomografia
PFS – przeżycie wolne od wznowy
PIN – śródnabłonkowe nowotworzenie stercza
PIVOT – Próba obserwacja a leczenie raka stercza
PLCO – stercz, płuca, jelito grube i jajnik
PSA – swoisty antygen sterczowy
PSA DT – czas podwojenia PSA
PSA V – tempo wzrostu PSA
PSMA – swoisty sterczowy antygen błonowy dla mRNA
PPV – dodatnia wartość przepowiadająca
QoL – jakość życia
QUALYs – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RR – ryzyko względne
RALP – radykalna prostatektomia z użyciem robota
RP – prostatektomia radykalna
RRP – radykalna prostatektomia załonowa
RT – radioterapia
RTOG – Grupa Radioterapii Onkologicznej
SEER – Baza Danych nt. Nadzoru, Epidemiologii i Wyników Końcowych Narodowego Instytutu Raka w USA

SLN – węzeł chłonny wartowniczy
SLND – wycięcie węzła wartowniczego
SPCG-4 – Badanie nr 4 Skandynawskiej Grupy Raka Stercza
STAD – krótkoterminowa ablacja androgenowa
SVI – naciekanie pęcherzyków nasiennych
SWOG – Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna
TNM – klasyfikacja zaawansowania raka TNM (T – guz, N – węzły chłonne, M – przerzuty odległe)
TZ – strefa przejściowa
TRUS – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP – przezcewkowa elektroresekcja stercza
UICC – Unia Walki z Rakiem
USPIO – ultramałe superparamagnetyczne cząsteczki tlenku żelaza
VACURG – Urologiczna Grupa Współpracy Badawczej Administracji Weteranów [wojskowych w USA]
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia
WW – baczna obserwacja

Konsultacja merytoryczna: dr. n. med. **Tomasz Borkowski**, FEBU

Konflikt interesów

Wszyscy członkowie panelu tworzącego *Zalecenia postępowania z chorymi na raka stercza* dostarczyli oświadczenia i ujawnili wszelkie powiązania, które mogą lub mogłyby być postrzegane jako potencjalne źródło konfliktu interesów. Te informacje zostały skatalogowane w bazie danych siedziby głównej Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Ten dokument zaleceń powstał przy wsparciu finansowym Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Żadne zewnętrzne źródła wsparcia ani finansowania nie były zaangażowane w pracę. EAU nie jest organizacją zarobkową i finansowanie jest ograniczone do pomocy administracyjnej oraz wydatków na podróże i spotkania. Żadne honoraria i inne zwroty kosztów nie zostały zapewnione.



Polskie Towarzystwo Urologiczne

Warszawa 2011

Wytoczne postępowania u chorych na raka stercza

opracowane przez Biuro Wydawnicze PTU

Warszawa
ul. Łowicka 19

© European Association of Urology 2010

© Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011