



# ZASADY POSTĘPOWANIA U CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

opracowane przez

**Europejskie Towarzystwo Urologiczne**

przyjęte przez

**Polskie Towarzystwo Urologiczne**

Tłumaczenie: **Roman Sosnowski, Ewa Bres-Niewada, Bogdan Kamiński, Andrzej Borówka**

Redaktor: **Andrzej Borówka**

**Zespół akceptujący ze strony PTU:**

**Artur A. Antoniewicz  
Andrzej Borkowski  
Andrzej Borówka  
Zbigniew Kwias  
Zbigniew Wolski  
Romuald Zdrojowy**



**POLSKIE TOWARZYSTWO UROLOGICZNE**

**Warszawa 2004**

# SPIS TREŚCI

<b>OD REDAKCJI</b>	<b>4</b>
<b>1. WPROWADZENIE</b>	<b>5</b>
<b>2. KLASYFIKACJA</b>	<b>5</b>
2.1 Ocena złośliwości CaP na podstawie skali Gleasona ( <i>Gleason score</i> )	6
<b>3. CZYNNIKI RYZYKA</b>	<b>6</b>
<b>4. ROZPOZNANIE</b>	<b>6</b>
4.1 Badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE)	6
4.2 PSA	7
4.3 TRUS	8
4.4 Zależność między DRE, PSA, TRUS i wykrywalnością CaP	8
4.5 Biopsja stercza	8
<b>5. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA</b>	<b>9</b>
5.1 Ocena stopnia zaawansowania miejscowego ( <i>T-staging</i> )	9
5.2 Ocena stanu węzłów chłonnych ( <i>N-staging</i> )	10
5.3 Ocena przerzutów odległych ( <i>M-staging</i> )	10
5.4 Zalecenia dotyczące rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania CaP	11
5.5 Piśmiennictwo	11
<b>6. LECZENIE: LECZENIE ODROCZONE (BACZNA OBSERWACJA – WATCHFUL WAITING; AKTYWNY NADZÓR – ACTIVE MONITORING)</b>	<b>18</b>
6.1 Streszczenie	18
6.1.1 Definicja	18
6.1.2 Wskazania	19
6.1.3 Możliwość rozważenia WW (opcja)	19
6.2 Leczenie odroczone chorych na raka ograniczonego do stercza (T1-T2, Nx-N0, M0)	19
6.3 Leczenie odroczone chorych na CaP zaawansowanego miejscowo (T3-T4, Nx-N0, M0)	20
6.4 Leczenie odroczone chorych na CaP z przerzutami (M1)	20
6.5 Piśmiennictwo	21
<b>7. LECZENIE: PROSTATEKTOMIA RADYKALNA</b>	<b>22</b>
7.1 Streszczenie	22
7.1.1 Definicja	22
7.1.2 Wskazania	22
7.2 Uwagi ogólne	22
7.3 Wskazania do prostatektomii radykalnej	23
7.3.1 CaP o zaawansowaniu T1a-T1b	23
7.3.2 CaP o zaawansowaniu T1c	24
7.3.3 CaP o zaawansowaniu T2	24
7.3.4 CaP o zaawansowaniu T3	24
7.3.5 CaP z przerzutami do węzłów chłonnych	25
7.3.6 Wyniki prostatektomii radykalnej	25
7.4 Neodjuwantowe leczenie hormonalne i prostatektomia radykalna	26
7.5 Wnioski	26
7.6 Piśmiennictwo	26
<b>8. LECZENIE: RADIOTERAPIA</b>	<b>31</b>
8.1 Konwencjonalna radioterapia z pól zewnętrznych	31
8.1.1 Rak ograniczony do stercza (T1-T2, Nx-N0, N0/X)	31
8.1.2 Rak zaawansowany miejscowo (T3-T4, N0/X Nx-N0)	33
8.2 Trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D-CRT)	34
8.2.1 3D-CRT z zastosowaniem zwykłej dawki napromieniania	34
8.2.2 Badania nad napromienianiem ze zwiększeniem dawki	34
8.3 Radioterapia pooperacyjna	35
8.4 Napromienianie śródtkankowe (brachyterapia)	35
8.5 Piśmiennictwo	36

<b>9.</b>	<b>LECZENIE: HORMONALNE (Z WYŁĄCZENIEM ANTYANDROGENÓW)</b>	<b>39</b>
	Definicja	39
	Wskazania	39
	Możliwość rozważenia	39
9.1	Podstawy hormonalnego leczenia CaP	39
9.2	Główne sposoby hormonalnego leczenia CaP	40
9.2.1	Wytrzebieenie chirurgiczne	40
9.2.2	Estrogeny	40
9.2.3	Analogi LHRH	41
9.2.4	Antagoniści LHRH	42
9.2.5	Leczenie hormonalne wczesne lub opóźnione	42
9.2.6	Przerywana blokada androgenowa	43
9.3	Inne rodzaje leczenia hormonalnego	43
9.3.1	Estramustyna	43
9.3.2	Gestageny	43
9.3.3	Ketokonazol	43
9.3.4	Aminoglutetymid	43
9.4	Działania niepożądane leczenia hormonalnego	43
9.5	Piśmiennictwo	44
<b>10.</b>	<b>LECZENIE: LECZENIE HORMONALNE Z ZASTOSOWANIEM ANTYANDROGENÓW</b>	<b>47</b>
10.1	Antyandrogeny niesteroidowe	48
10.1.1	Doświadczenia w stosowaniu nilutamidu	48
10.1.2	Doświadczenia w stosowaniu flutamidu	48
10.1.3	Doświadczenia w stosowaniu bicalutamidu	48
10.2	Antyandrogeny steroidowe (CPA)	49
10.3	Leczenie skojarzone	49
10.3.1	Kombinowana blokada androgenowa	49
10.3.2	Minimalna blokada androgenowa	49
10.3.3	Zjawisko odstawienia antyandrogenów ( <i>antiandrogen withdrawal phenomenon</i> )	50
10.3	Piśmiennictwo	50
<b>11.</b>	<b>LECZENIE: NEOADJUVANTOWE LECZENIE HORMONALNE (NHT – NEOADJUVANT HORMONAL THERAPY) POPRZEDZAJĄCE LECZENIE RADYKALNE (PROSTATEKTOMIA RADYKALNA LUB RADIOTERAPIA)</b>	<b>52</b>
11.1	Podstawowe zasady leczenia neoadjuwantowego	52
11.2	NHT i prostatektomia radykalna	52
11.3	NHT i radioterapia	53
11.4	Piśmiennictwo	54
<b>11.</b>	<b>PODSUMOWANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH PIERWOTNEGO LECZENIA RAKA STERCZA</b>	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>OBSERWACJA: PO LECZENIU RADYKALNYM</b>	<b>57</b>
12.1	Definicja	57
12.2	Dlaczego obserwacja jest konieczna?	57
	Odpowiedzialna opieka nad chorym	57
	Leczenie radykalne drugiej linii	57
	Wczesne leczenie hormonalne po niepowodzeniu leczenia radykalnego	57
	Obserwacja jako część protokołu badania klinicznego	57
12.3	W jaki sposób należy prowadzić obserwację	57
12.3.1	Monitorowanie stężenia PSA	58
12.3.2	Definicja progresji PSA	58
12.3.3	Monitorowanie stężenia PSA po prostatektomii radykalnej	58
12.3.4	Monitorowanie stężenia PSA po radioterapii	58
12.3.5	Badanie palcem przez odbytnicę (DRE)	59
12.3.6	Ultrasonografia przezodbytnicza i biopsja	59
	TRUS i biopsja po prostatektomii radykalnej	59
	TRUS i biopsja po radioterapii	59
12.3.7	Scyntygrafia kości	59
12.3.8	Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny	59
12.4	Kiedy należy prowadzić obserwację?	60
12.5	Zasady obserwacji po leczeniu radykalnym	60
12.6	Piśmiennictwo	60

<b>13. OBSERWACJA: PO LECZENIU HORMONALNYM</b>	<b>63</b>
13.1 Wprowadzenie	63
13.2 Dlaczego należy prowadzić obserwację?	63
13.3 W jaki sposób należy prowadzić obserwację?	63
13.3.1 Monitorowanie stężenia PSA	63
13.3.2 Kreatynina, hemoglobina i czynność wątroby	64
13.3.3 Monitorowanie stężenia PAP, zdjęcia rentgenowskie kości, USG i zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej	64
13.4 Kiedy należy prowadzić obserwację?	64
13.4.1 Chorzy na CaP bez przerzutów (M0)	64
13.4.2 Chorzy na CaP z przerzutami (M1)	64
13.4.3 Chorzy na CaP hormonoopornego	64
13.5 Zasady obserwacji po leczeniu hormonalnym	64
13.6 Piśmiennictwo	65
<b>14. POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WZNOWY BIOCHEMICZNEJ WYSTĘPUJĄCEJ PO LECZENIU RADYKALNYM</b>	<b>66</b>
14.1 Wzrost stężenia PSA po leczeniu radykalnym	66
14.1.1 Definicja progresji PSA	66
14.1.2 Częstość występowania nawrotu PSA	67
14.1.3 Nawrót miejscowy lub uogólniony	67
14.1.4 Ocena progresji PSA	67
14.2 Postępowanie lecznicze w przypadku nawrotu wyłącznie biochemicznego	68
14.2.1 Nawrót wyłącznie biochemiczny (PSA) po załonowej prostatektomii radykalnej	68
14.2.2 Radioterapia z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego	68
14.2.3 Leczenie hormonalne	68
14.3 Obserwacja	69
14.4 Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej (PSA) po radioterapii	69
14.4.1 Ratująca prostatektomia radykalna z powodu niepowodzenia radioterapii	69
14.4.2 Ratująca kriochirurgia z powodu niepowodzenia radioterapii	70
14.4.3 Ratująca brachyterapia z powodu niepowodzenia radioterapii	70
14.5 Piśmiennictwo	70
<b>15. LECZENIE: LECZENIE DRUGIEJ LINII RAKA STERCZA PO LECZENIU HORMONALNYM</b>	<b>73</b>
15.1 Założenia i definicje	73
15.2 Mechanizmy oporności na androgeny	73
15.3 Ocena wyników leczenia raka stercza niezależnego od androgenów.	74
15.4 Blokada androgenowa w przypadku androgeno-niezależnego raka stercza	74
15.5 Zespół odstawienia antyandrogenu	74
15.6 Leczenie hormonalne drugiej linii	75
15.7 Leczenie bez stosowania leków hormonalnych	75
15.8 Inne rodzaje leczenia	76
15.9 Perspektywy	76
15.10 Piśmiennictwo	77
<b>SKRÓTY UŻYTE W TEKŚCIE</b>	<b>83</b>

## OD REDAKCJI

Niniejszy tekst opracowano na podstawie EAU Guidelines on Prostate Cancer, wydanych przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne w roku 2001 i zaktualizowanych w roku 2003. Nowa wersja została przez autorów wzbogacona o wiele elementów. Zarazem jednak pominięli w niej niektóre elementy wersji poprzedniej. Uznaliśmy, że one także mogą być przydatne polskiemu użytkownikowi „Zasad”. Dlatego dołączyliśmy je do wersji nowej i wyróżniliśmy tłem jasnoszarym oraz krojem pisma. Pozycje piśmiennictwa, z których przytoczenia zrezygnowano w wersji zaktualizowanej, podaliśmy według oryginalnej numeracji z wersji 2001. Ich wykaz także, jak i odesłania w tekście, są wyróżnione kolorem jasnoszarym i krojem pisma. Na tle ciemnoszarym są umieszczone fragmenty, których wyróżnienie za stosowne uznali autorzy wersji oryginalnej.

# 1. WPROWADZENIE

Rak gruczołu krokowego (CaP – *cancer of the prostate*) jest obecnie jednym z głównych wyzwań, przed którymi medycyna stoi w odniesieniu do populacji męskiej. Ocenia się, że liczba nowych rozpoznań CaP w Europie wynosi 2,6 miliona rocznie. W Europie stanowi on około 11% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn [1] [1] i w krajach Unii Europejskiej jest przyczyną 9% zgonów, spowodowanych przez nowotwory złośliwe u mężczyzn [2] [3, 4].

Warto nadmienić, że różnice regionalne pod względem epidemiologii CaP są dość duże; na przykład w Szwecji, gdzie czas spodziewanego przeżycia naturalnego jest długi, a śmiertelność z powodu chorób zależnych od palenia tytoniu jest względnie niewielka, CaP jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn – w roku 1999 stanowił on 31,5% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych [3].

W regionach, w których nie prowadzi się zorganizowanych badań przesiewowych, mających na celu wczesne rozpoznanie CaP, tylko 55% raków jest nowotworami klinicznie ograniczonymi do stercza w chwili rozpoznania [4]. Nawet we współczesnych seriach, ocena patologiczna zaawansowania PCA wykazuje pozasterczowe naciekanie raka u 30–45% chorych, u których pierwotnie rozpoznano raka klinicznie ograniczonego do stercza [5, 6].

## 2. KLASYFIKACJA

Klasyfikację zaawansowania raka stercza TNM (*Tumor Node Metastasis*) z roku 1997 przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1: klasyfikacja TNM (*Tumor Node Metastasis*) przerzutów raka stercza**

<b>T</b>	<b>Guz pierwotny</b>
<b>Tx</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T0</b>	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
<b>T1</b>	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, ani nie wykazują go badania obrazowe
<b>T1a</b>	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w $\leq 5\%$ wyciętej tkanki stercza
<b>T1b</b>	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w $> 5\%$ wyciętej tkanki stercza
<b>T1c</b>	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
<b>T2</b>	Guz ograniczony do stercza <sup>1</sup>
<b>T2a</b>	Guz zajmuje jeden płat stercza
<b>T2b</b>	Guz zajmuje obydwa płaty stercza
<b>T3</b>	Guz nacieka poza torebkę stercza <sup>2</sup>
<b>T3a</b>	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne)
<b>T3b</b>	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
<b>T4</b>	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
<b>N</b>	<b>Okoliczne (regionalne) węzły chłonne<sup>3</sup></b>
<b>Nx</b>	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe<sup>4</sup></b>
<b>Mx</b>	Nie można ocenić przerzutów odległych
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1</b>	Przerzuty odległe
<b>M1a</b>	Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
<b>M1b</b>	Przerzut(y) do kości
<b>M1c</b>	Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

<sup>1</sup> Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej w jednym lub obydwu płatach stercza, lecz niewyczuwalny w badaniu palpacyjnym ani niewidoczny w badaniach obrazowych, klasyfikowany jest jako T1c.

<sup>2</sup> Guz naciekający wierzchołek stercza lub torebkę stercza (lecz bez jej przekroczenia), klasyfikowany jest jako T2 a nie T3.

<sup>3</sup> Za okoliczne (regionalne) węzły chłonne uważa się węzły miednicy mniejszej, znajdujące się poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej. Jedno- lub obustronne istnienie przerzutów w węzłach chłonnych nie ma wpływu na klasyfikację cechy N.

<sup>4</sup> Jeśli przerzuty są mnogie, podstawę klasyfikacji stanowi przerzut najbardziej zaawansowany.

## 2.1 Ocena złośliwości CaP na podstawie skali Gleasona (Gleason score)

Systemem stosowanym najpowszechniej do oceny stopnia złośliwości gruczolakoraka stercza jest skala Gleasona (Gl.s. – *Gleason score*) [7]. Skala ta uwzględnia stopniowanie złośliwości w zakresie od 2 do 10, przy czym 2 odpowiada złośliwości (agresywności) najmniejszej, a 10 złośliwości największej. *Gleason score* jest sumą punktów odzwierciedlających dwa dominujące typy złośliwości w danym guzie (od 1 do 5). Utkanie można uznać za odpowiadające „dominującemu” typowi złośliwości, jeśli obejmuje ono co najmniej 5% materiału tkankowego uzyskanego metodą biopsji. Złośliwość CaP można określić w skali Gleasona jedynie na podstawie histopatologicznej oceny materiału pochodzącego z biopsji rdzeniowej lub całego preparatu uzyskanego operacyjnie; badanie cytologiczne nie ma w tym względzie zastosowania.

## 3. CZYNNIKI RYZYKA

Czynniki odpowiedzialne za rozwój CaP nie zostały jeszcze dobrze poznane, jednak zidentyfikowano kilka z nich. Wydaje się że najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna – ryzyko rozwoju CaP u mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia (ojciec lub brat) zachorowali na ten nowotwór, jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie są lub nie byli dotknięci tym nowotworem. Ryzyko powstania CaP u mężczyzn, mających co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia chorujących na ten nowotwór, jest 5–11-krotnie większe niż u pozostałych [8, 9]. Prawdziwa postać dziedziczna CaP występuje u niewielkiej grupy chorych (stanowi ona około 9% wszystkich raków stercza); rozpoznaje się ją, jeśli nowotwór występuje u > 3 krewnych lub u co najmniej dwóch, u których rak powstał w młodym wieku (przed 55. rokiem życia) [10].

Wykrywalność CaP na podstawie badania autopsyjnego jest prawie taka sama na całym świecie [11]. 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 [12, 13]. Jednak ryzyko zachorowania na CaP zwiększy się, jeśli Japończyk przeniesie się z Japonii na Hawaje, a jeśli zamieszka w USA, ryzyko to zbliży się do ryzyka charakterystycznego dla Amerykanów [14].

Spostrzeżenia te wskazują, że czynniki środowiskowe (zewnątrzpochodne) sprzyjają przemianie tzw. postaci utajonych CaP (*latent CaP*) w postaci klinicznie jawne. Istota tych czynników jest nadal przedmiotem dyskusji, jednak ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju CaP może być duża zawartość tłuszczów zwierzęcych w diecie [15]. Do innych czynników zalicza się małe spożycie witaminy E, lignanów oraz izoflawonoidów [16]. Rozważano także wpływ światła słonecznego; wysunęto sugestię, że istnieje odwrotna zależność między ryzykiem wystąpienia CaP i ekspozycją na światło słoneczne, co znaczy, że może ono zapobiegać powstaniu CaP dzięki zwiększeniu ilości witaminy D w ustroju [17].

Podsumowując: czynniki dziedziczne mają istotne znaczenie dla ryzyka powstania klinicznie jawnego CaP, a z kolei istotny wpływ na to ryzyko mogą wywierać czynniki 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 i wyrobów mącznych, jarzyn oraz wina) w celu ograniczenia ryzyka zachorowania na CaP? [18] Istnieje kilka przesłanek przemawiających za twierdzącą odpowiedzią na to pytanie, zatem taką informację należy przekazać mężczyznom, których krewni chorowali lub chorują na CaP, jeśli zapytają o wpływ diety na rozwój tego nowotworu.

## 4. ROZPOZNIANIE

Zasadniczymi narzędziami diagnostycznymi w odniesieniu do CaP są: badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE – *digital rectal examination*), oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA – *prostate-specific antigen*) w surowicy oraz ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS – *transrectal ultrasonography*) [19]. Rozpoznanie ostateczne stawia się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach stercza pobranych metodą biopsji rdzeniowej (*biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym metodą aspiracyjnej biopsji igłowej (*aspiration needle cytology*). Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza (*grading*). Na podstawie wielomiejscowych biopsji systematycznych wykonanych pod kontrolą TRUS można wykryć więcej raków niż na podstawie biopsji wykonanych pod kontrolą palca lub biopsji obszarów hypoechogennych stercza widocznych w TRUS [20, 21] [16].

### 4.1 Badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE)

Większość raków stercza znajduje się w strefie obwodowej (*peripheral zone*) gruczołu krokowego i dlatego można je wykryć na podstawie DRE, jeśli ich objętość wynosi około 0,2 ml lub jest większa. Ryzyko stwierdzenia nieprawidłowego (dodatniego) wyniku DRE, świadczącego o istnieniu raka, zależy wybitnie od stężenia PSA [22–24] [18, 19]:

PSA ng/ml	PPV dla raka
0–1	2,8–5%
1–2,5	10,5–14%
2,5–4	22–30%
4–10	41%
> 10	69%

PPV – dodatnia wartość przepowiadająca (*positive predictive value*); PSA – swoisty antygen sterczowy (*prostate-specific antigen*)

## 4.2 PSA

Rozpoznanie CaP zostało zrewolucjonizowane przez wprowadzenie oznaczania stężenia PSA w surowicy [25] [4]. PSA jest proteazą serynową podobną do kalikreiny, produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy stercza. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla CaP, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej stercza – do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost stercza, zapalenie stercza lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, nie mające charakteru nowotworu złośliwego. Rola PSA w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania CaP zwiększa się. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest predyktorem (czynnikiem prognostycznym) raka lepszym niż zmiany „podejrzone”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS [24] [21].

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 [26] [23]. Dodatkowe oznaczenie stężenia kwaśnej fosfatazy sterczowej (PAP – *prostatic acid phosphatase*) w surowicy nie wnosi użytecznych informacji [27]. Istnieje potrzeba określenia wartości progowej stężenia PSA, wskazującej największe ryzyko istnienia CaP [28] [26]. Zależnie od wyniku DRE, dodatnia wartość przepowiadająca (PPV – *positive predictive value*) stężeń PSA, określonych na podstawie testów z przeciwciałami monoklonalnymi, zawartych w granicach 4–10 ng/ml, wynosi 25–35%, stężeń zaś > 10 ng/ml – 50–80% [29].

Powszechnie się uważa, że biopsję stercza, mającą na celu wykrycie niewyczuwalnego palpacyjnie CaP, należy wykonać, jeśli stężenie PSA > 10 ng/ml oraz, prawdopodobnie, jeśli stężenie PSA > 4 ng/ml. Wprawdzie ostatnie badania wykazały, że liczba raków ograniczonych do stercza u mężczyzn, u których stężenie PSA wynosi 4–10 ng/ml jest szczególnie duża, jednak u większości z tych mężczyzn występuje choroba gruczołu krokowego o charakterze niezłośliwym [24]. Niemniej w większości prac przyjmuje się, że graniczne stężenie PSA w przypadku ujemnego wyniku DRE, którego przekroczenie powinno skłonić do rozważenia biopsji, wynosi 4 ng/ml. Stwierdzono, że CaP występuje u 13,2% mężczyzn młodszych – w wieku 50–66 lat – u których stężenie PSA wynosi 3–4 ng/ml; przy czym wykazano, że u większości z nich rak jest nowotworem mającym znaczenie kliniczne (*clinically significant*) [30]. Niektórzy autorzy zaproponowali nawet mniejsze wartości graniczne; stopień wykrywalności pozostawał przy tym względnie duży [31].

Istotnym zagadnieniem, związanym z obniżaniem wartości progowej stężenia PSA [stanowiącej *per se* wskazanie do biopsji stercza; przyp. red.], jest zapobieżenie wykrywaniu raków nie mających znaczenia klinicznego (*insignificant cancers*), które – zgodnie z ich „historią naturalną” – nie stwarzają zagrożenia dla życia chorego [32]. Dotychczas nie dysponujemy obserwacjami długoterminowymi, na których podstawie można by zalecić optymalną wartość progową stężenia PSA, stanowiącą wskazanie do biopsji stercza w celu wykrycia CaP niewyczuwalnego na podstawie DRE, jednak mającego znaczenie kliniczne.

Swoistość stężeń PSA we wczesnym wykrywaniu CaP można zwiększyć stosując następujące kalkulacje tego miernika:

- gęstość PSA (*PSA density*) – stosunek stężenia PSA do objętości stercza [32] [30–33],
- gęstość PSA w odniesieniu do strefy przejściowej stercza (*PSA TZ density*) – stosunek stężenia PSA do objętości strefy przejściowej stercza [34],
- stężenia PSA swoiste dla wieku (*age-specific reference ranges*) [35] [36, 37],
- cząsteczkowe postaci PSA (*PSA molecular forms*) [36–38] [21, 39–42],
- tempo wzrostu stężenia PSA (*PSA velocity*) – zależność wzrostu stężenia PSA od funkcji czasu [39] [44–46],
- czas podwojenia stężenia PSA (*PSA doubling time*) – czas, po którym dochodzi do dwukrotnego zwiększenia stężenia PSA [40].

Wszystkie wymienione kalkulacje stężeń PSA mogą ułatwić odróżnienie CaP od chorób stercza o charakterze niezłośliwym, zwłaszcza u mężczyzn, u których stężenie PSA wynosi od 4 do 10 ng/ml (stężenie pośrednie, „szara strefa”). Niemniej nie uzyskano jeszcze powszechnej zgody co do zastosowania tych kalkulacji w codziennej praktyce.

Wskutek upowszechnienia wykorzystania stężenia PSA do wczesnego wykrywania CaP wprowadzono nowy stopień klinicznego zaawansowania tego nowotworu (T1c). Oznacza on guz rozpoznany na podstawie biopsji stercza wykonanej z powodu zwiększenia stężenia PSA u mężczyzn, u których wyniki DRE i TRUS nie nasuwają podejrzeń raka. Na podstawie przeglądu korelacji między znaczeniem klinicznym i cechami patologicznymi CaP T1c stwierdzono, że 11–26% tych raków nie ma znaczenia klinicznego, jednak 18–49% ma charakter nowotworów zaawansowanych miejscowo [41].

### 4.3 TRUS

Obrazy różnych raków stercza w TRUS są odmienne. Nie zawsze stwierdza się obraz typowy, którym jest obszar hypoechogeny, widoczny w obrębie strefy obwodowej (*peripheral zone*) gruczołu krokowego [42]. Małe guzy przedstawiają się często jako zmiany hypoechogenne, natomiast guzy większe mają charakter mieszany: obszary hypo- i hyperechogenne [42] [49]. Należy jednak podkreślić, że wiele raków ma postać izoechogenną i wykrywa się je jedynie na podstawie biopsji systematycznej. Ellis i wsp. stwierdzili, że 37,6% wykrytych przez nich raków znajdowało się w obrębie izoechogennych obszarów stercza [21].

TRUS spełnia dwa zasadnicze zadania w rozpoznawaniu CaP:

1. Wykrycie zmian nieprawidłowych, nasuwających podejrzenie raka
2. Poprawa dokładności biopsji stercza

W populacji mężczyzn, zgłaszających się do lekarza z własnej inicjatywy, liczba chorych, u których wykrywa się CaP na podstawie TRUS, jest o 50% większa od liczby chorych, u których wykrywa się ten nowotwór na podstawie DRE [43, 44]. Jednak wygląd CaP w obrazie ultrasonograficznym jest różnorodny; wydaje się zatem, że liczba raków wykrytych na podstawie TRUS u mężczyzn, u których wynik DRE i stężenie PSA są prawidłowe, jest niewielka [44, 45]. Zastosowanie barwnej ultrasonografii dopplerowskiej do tego celu jest nadal przedmiotem badań. Dotychczas nie wykazano, że rutynowe użycie tej metody przyczynia się do zwiększenia wykrywalności i poprawy dokładności oceny stopnia zaawansowania CaP [49, 53].

### 4.4 Zależność między DRE, PSA, TRUS i wykrywalnością CaP

Dodatnia wartość przewidywająca (PPV – *predictive value*) różnych kombinacji metod diagnostycznych stosowanych w ramach badań przesiewowych (*screening*), mających na celu wczesne wykrycie CaP ocenia się na 20–80% [21, 43, 44]. Jeśli wynik jednego z tych badań jest nieprawidłowy, odsetek dodatnich wyników biopsji (wykrycie CaP) wynosi 6–25%; jeśli wyniki dwóch badań są nieprawidłowe – 18–60%; jeśli wyniki trzech badań są nieprawidłowe – 56–72%.

### 4.5 Biopsja stercza

Cienkoigłowa biopsja aspiracyjna wykonywana pod kontrolą DRE umożliwia rozpoznanie CaP oraz określenie stopnia cytologicznej złośliwości nowotworu (*grade*) przy minimalnym ryzyku powikłań [46]. Jednakże stosowanie tej metody wymaga udziału cytopatologa wyszkolonego w tym kierunku – dzięki temu możliwe jest zapewnienie powtarzalności (wiarygodności) ocen. Metoda ta nie jest stosowana powszechnie, z wyjątkiem krajów skandynawskich.

Standardową metodą uzyskiwania materiału tkankowego ze stercza jest biopsja rdzeniowa wykonywana igłą 18G pod kontrolą TRUS. Umożliwia ona pobranie wielu wycinków ze stercza bez znieczulenia chorego – z niewielkim ryzykiem powikłań, jeśli badanie wykonuje się stosując zapobiegawczo antybiotyk [47, 48].

W przypadku istnienia guza wyczuwalnego palpacyjnie oraz zwiększenia stężenia PSA > 10 ng/ml, można wykonać biopsję celowaną (pobranie wycinków z guza). Jednak u mężczyzn, kwalifikujących się do leczenia radykalnego, u których nie wyczuwa się zmian w sterczu oraz u których stężenie PSA < 10 ng/ml, korzystniej jest wykonać biopsję systematyczną [49]. W takiej sytuacji stosuje się biopsję sekstantową, opisaną przez Hodge'a i wsp. [20]. Ostatnio w celu zwiększenia wykrywalności CaP zmodyfikowano sposób wykonywania standardowej biopsji sekstantowej, zmieniając kierunek wkłuc na bardziej boczny [50, 51]. Wycinki uzyskane w ten sposób zawierają tkankę znajdującą się w obrębie tylnobocznych obszarów strefy obwodowej stercza, która najczęściej jest siedliskiem wczesnego CaP.

Optymalna liczba rdzeni tkankowych, które trzeba pobrać w czasie jednej biopsji, aby wykryć raka, budzi kontrowersje. Eskew i wsp. wykazali, że zastosowanie biopsji obejmującej 5 regionów (*five-region biopsy protocol*), podczas której pobiera się 13–18 wycinków (rdzeni), przyczynia się do zwiększenia wykrywalności raka o 35% w stosunku do standardowej biopsji sekstantowej obejmującej część środkowe płatów stercza (*mid-lobe sextant biopsy*) [52]. Jednakże znaczną większość „dodatkowych” raków wykryto pobierając wycinki z bardziej bocznych obszarów części środkowych płatów stercza, czyli z obszarów będących przedmiotem tak zwanej ukierunkowanej bocznie biopsji sekstantowej (*laterally directed sextant biopsy*). Ponadto odsetek dodatnich biopsji powtórnych u chorych poddanych wcześniej biopsji obejmującej 5 regionów jest taki sam jak u chorych poddanych wcześniej biopsji sekstantowej [53].

Jeśli wynik pierwszej biopsji sekstantowej jest ujemny, można zalecić ponowne wykonanie biopsji. Stwierdzono, że wskaźnik wykrywalności raka na podstawie biopsji ponownej, wykonanej w przypadku ujemnego wyniku pierwszej biopsji, wynosi 10–35% [53–55]. Jeśli na podstawie pierwszej biopsji wykryto nowotworzenie śródnabłonkowe o dużej złośliwości (HG PIN – *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*), prawdopodobieństwo współistnienia raka wynosi 50–100%; dlatego w takim przypadku wskazane jest wczesne wykonanie biopsji ponownej [56, 57].

Podsumowując, zwiększenie liczby wycinków w czasie pierwszej biopsji może wprawdzie przyczynić się do poprawy wykrywalności CaP w porównaniu z wykrywalnością uzyskiwaną dzięki standardowej biopsji sekstantowej, niemniej w przypadku ujemnego wyniku pierwszej biopsji, należy zawsze wykonać biopsję ponownie, jeśli u chorego nadal istnieją wskazania do biopsji.



## 5. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

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

### 5.1 Ocena stopnia zaawansowania miejscowego (*T-staging*)

Zasadnicze znaczenie dla podjęcia decyzji na temat leczenia ma określenie stopnia zaawansowania miejscowego CaP i odróżnienie raka nie przekraczającego torebki stercza (T1-T2) od raka wykazującego naciekanie pozatorebkowe (T3-T4). Stopień miejscowego zaawansowania guza, określony na podstawie DRE, jest często mniejszy od rzeczywistego; dodatnią korelację między stopniem miejscowego zaawansowania guza ocenionym na podstawie DRE i stopniem zaawansowania patologicznego stwierdzono u < 50% badanych [58]. Jednak 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, np. jeśli rozważa się możliwość leczenia radykalnego.

Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania CaP wzrasta stężenie PSA w surowicy. Możliwość dokładnego przewidzenia stopnia zaawansowania CaP na podstawie stężenia PSA u konkretnego 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 oraz stopniem klinicznego i patologicznego zaawansowania CaP [59–61]. Niemniej udowodniono, że łączne wykorzystanie takich mierników, 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 mierników z osobna [62] [67]. Możliwość przewidzenia stopnia zaawansowania (T) raka stercza na podstawie oceny molekularnych form PSA nadal budzi kontrowersje, dlatego zanim którąkolwiek z tych form będzie można uznać za odpowiednie narzędzie oceny stopnia zaawansowania CaP, trzeba przeprowadzić szeroko zakrojone, wielośrodkowe badania poświęcone temu zagadnieniu.

Najpowszechniej stosowaną metodą obrazowania stercza jest TRUS. Jednak badanie to ujawnia tylko 60% guzów, pozostałych nie można rozpoznać na podstawie TRUS z powodu ich echogenności. TRUS może wprawdzie wykazać naciekanie pozatorebkowe guza nawet jeśli wcześniej nie powzięto takiego podejrzenia. Jednakże dokładność tej metody obrazowania w odniesieniu do zasięgu guza nie jest tak duża, aby można ją było zalecać do stosowania rutynowego w celu określenia stopnia miejscowego zaawansowania CaP. Stwierdzono, że odsetek guzów o zaawansowaniu patologicznym pT3 (cechy T określono po wycięciu stercza), których stopień zaawansowania, określony na podstawie TRUS wykonanej przed operacją, był mniejszy, wynosi około 60% [63]. Cechami, które w TRUS świadczą o pozasterczowym naciekaniami CaP, są: nieregularność zarysu stercza, uwypuklenie granic stercza i istnienie przerwy w obrębie echa odpowiadającego granicy stercza. Zajęcie pęcherzyków nasiennych można rozpoznać na podstawie TRUS, jeśli się stwierdza ich wypełnienie oraz zatarcie kąta między pęcherzykami nasiennymi i sterczem. Jednak rozpoznanie tych cech zależy w dużym stopniu od osoby wykonującej badanie. Dlatego TRUS nie może być wyłączną podstawą odróżnienia guzów T2 od guzów T3 [64, 65]. Ponadto na podstawie ostatnio przeprowadzonego badania wielośrodkowego wykazano, że dokładność TRUS w określaniu, iż CaP jest ograniczony do stercza, nie przewyższa dokładności DRE [66]. To spostrzeżenie zostało potwierdzone przez inne duże badanie, które wykazało, że TRUS nie jest znacząco lepsza od DRE [67].

Zajęcie pęcherzyków nasiennych przez CaP, stwierdzone klinicznie, jest czynnikiem przepowiadającym wystąpienie nawrotu miejscowego i przerzutów (po leczeniu radykalnym). W celu zwiększenia dokładności oceny stopnia zaawansowania guza stercza przed operacją, można zastosować biopsję pęcherzyków nasiennych [68]. Badania tego nie zaleca się jednak w ramach podstawowego postępowania diagnostycznego (*first-line examination*). Należy je wykonać jedynie u chorych, u których występuje istotne ryzyko nacieczenia pęcherzyków nasiennych, przy czym tylko wtedy, jeśli jego dodatni wynik mógłby wpłynąć na zmianę wyboru sposobu leczenia. Należy podkreślić, że ujemny wynik biopsji pęcherzyków nasiennych nie wyłącza możliwości istnienia mikroskopowego ich nacieczenia. Kandydatami do biopsji pęcherzyków nasiennych są chorzy, u których stopień zaawansowania klinicznego CaP jest większy niż T2a i stężenie PSA w surowicy przewyższa 10 ng/ml [69, 70]. Prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku biopsji pęcherzyków nasiennych jest większe u chorych, u których wykazano raka w choćby jednym z wycinków pobranych z podstawy stercza [71].

Określanie stopnia zaawansowania CaP przed podjęciem leczenia wymaga udoskonalenia. Dokładniejsza analiza wartości wielomiejscowej biopsji stercza (liczba, stopień złośliwości oraz rozległość ognisk CaP, naciekanie pozatorebkowe) może się okazać pomocna, jednak wymaga dalszych badań [72–75]. Ponadto użyteczne jest porównanie Gl.s., określonego na podstawie badania materiału pochodzącego z biopsji, z Gl.s., określonym na podstawie badania preparatu operacyjnego; rak jest ograniczony do stercza u około 70% chorych, u których Gl.s., określony na podstawie biopsji, wynosi 6 [76].

Wprawdzie CT i MRI są badaniami wysoce zaawansowanymi technologicznie, ale nie zaleca się ich do stosowania obowiązkowego, ponieważ ocena stopnia miejscowego zaawansowania nowotworu na podstawie tych badań nie jest

wystarczająco wiarygodna [77–79] [76–79]. MRI dynamiczny, wykonany ze wzmocnieniem kontrastowym i użyciem cewki doodbytniczej, charakteryzuje się największą rozdzielczością obrazowania stercza i nowotworowego nacieku tkanek okołosterczowych; dlatego wartość tego badania może przewyższać wartość TRUS. Dokładność określenia stopnia zaawansowania CaP na podstawie MRI wykonanego z użyciem cewki doodbytniczej jest o 16% większa od dokładności MRI całego ciała [80]. MRI stercza, wykonany z użyciem doodbytniczej cewki powierzchniowej, wydaje się najdokładniejszym nieinwazyjnym sposobem identyfikowania CaP zaawansowanego miejscowo, a zwłaszcza wykrywania nacieczenia pęcherzyków nasiennych [80] [49]. Jednak rutynowe stosowanie MRI w celu określenia stopnia zaawansowania CaP przed operacją nadal budzi kontrowersje; ponadto metoda ta nie zawsze jest dostępna. Najbardziej użyteczną metodą do zaplanowania dawki napromieniania przed radioterapią z pól zewnętrznych jest CT.

## 5.2 Ocena stanu 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 zastosowanie leczenia mającego na celu wyeliminowanie raka (*treatment with curative intent*). Zwiększone ryzyko istnienia przerzutów w węzłach chłonnych występuje u chorych, u których stwierdza się następujące cechy: duże stężenie PSA, stopień zaawansowania T2b–T3, rak źle zróżnicowany, naciekanie raka wzdłuż przestrzeni okołonerkowych (*perineural invasion*) [62, 81, 82] [67]. Stwierdzono, że przewidywanie obecności przerzutów w węzłach chłonnych u konkretnego chorego jedynie na podstawie stężenia PSA jest zbyt mało dokładne [27]. Ryzyko zajęcia węzłów chłonnych przez raka można określić bardziej wiarygodnie na podstawie łącznej oceny stężenia PSA, wyniku DRE i stopnia histologicznej złośliwości (*grade*) guza [62, 81, 82]. Wymienione cechy można wykorzystać do zidentyfikowania grupy chorych o małym (< 10%) ryzyku przerzutów w węzłach chłonnych. Zalicza się do niej chorych, u których stężenie PSA < 20 ng/ml, stopień zaawansowania miejscowego T2a, Gł.s. 6 – u tych chorych można zaniechać wykonywania badań mających na celu określenie stanu węzłów chłonnych przed leczeniem radykalnym [83] [67].

Ryzyko istnienia N1 określane również na podstawie ilości tkanki, wykazującej złośliwość odpowiadającą stopniowi IV zróżnicowania (*grading pattern*) wg Gleasona, znajdującej się w materiale uzyskanym metodą biopsji sektantowej. Stwierdzono, że jeśli w choćby jednym rdzeniu tkankowym dominuje utkanie o złośliwości odpowiadającej liczbie IV Gleasona lub jeśli 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 [83].

Złotym standardem oceny stanu węzłów chłonnych jest limfadenektomia „otwarta” lub laparoskopowa. Należy podkreślić, że badania przeprowadzone ostatnio, w ramach których wykonywano rozleglejszą limfadenektomię, wykazały, iż węzły znajdujące się w dole zasłonowym nie zawsze są pierwotnym umiejscowieniem przerzutów występujących w węzłach chłonnych [84, 85]. Uważa się, że zarówno CT jak i MRI mają pod tym względem wartość ograniczoną z powodu małej ich czułości – ocenia się ją w zakresie 0–70% [78, 86, 87] [76]. Przydatność CT wzrasta, jeśli się wykona cienkoigłową biopsję prawie wszystkich uwidocznionych przez nią niesymetrycznych węzłów chłonnych (wygląd węzłów po jednej stronie jest odmienny od wyglądu węzłów po stronie przeciwnej) [88]. CT należy wykonać u chorych, u których ryzyko przerzutów w węzłach chłonnych jest bardzo duże, ponieważ swoistość tego badania, jeśli jego wynik jest dodatni, jest duże: 93–96%. Można zatem zaniechać wykonania limfadenektomii u chorych, u których CT wykazuje przerzuty w węzłach chłonnych lub u których wynik aspiracyjnej biopsji węzłów jest dodatni [89]. Jednak na podstawie ostatnio przeprowadzonej analizy retrospektywnej wykazano, że powiększenie węzłów chłonnych można tylko z ostrożnością traktować jako cechę sugerującą istnienie przerzutów [90].

W celu poprawy rozpoznawania przerzutów do węzłów chłonnych przeprowadzono badania nad użytecznością pod tym względem radio-immunoscyntygrafii oraz pozytronowej tomografii emisyjnej. Obie metody pozostają nadal w fazie badań; zanim uzyska się możliwość zalecenia ich do powszechnego stosowania w praktyce klinicznej, należy je poddać dalszej ocenie [91–93].

## 5.3 Ocena przerzutów odległych (M-staging)

Ocenia się, że przerzuty do kości istnieją u 85% zmarłych z powodu CaP [94]. 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 [95]. Wczesne rozpoznanie przerzutów do kości przyczynia się do wzmocnienia czułości lekarza przed wystąpieniem złamań patologicznych. Najbardziej czułą metodą wykrywania przerzutów do kości, w porównaniu z badaniem przedmiotowym, rentgenowskimi zdjęciami kości, oznaczeniem aktywności fosfatazy zasadowej i sterczowej fosfatazy kwaśnej (PAP) w surowicy, jest badanie scyntygraficzne [96, 97]. Optymalnym radiofarmaceutykiem stosowanym do scyntygrafii kości jest dwufosfonian technetu, wychwytywany przez kości w stopniu znacznie większym niż przez tkanki miękkie [98]. Stwierdzono korelację między rozległością przerzutów ujawnionych przez scyntygrafię kości, ocenioną na podstawie półilościowego systemu stopniowania, i przeżyciem [99].

CaP może powodować przerzuty odległe do innych, oprócz kości, narządów, takich jak odległe (poza-regionalne) węzły chłonne, płuca, wątroba, mózg, skóra. Aby ocenić tkanki miękkie, w których na podstawie objawów można się spodziewać przerzutów, należy przeprowadzić szczegółowe badanie przedmiotowe, wykonać rentgenowskie zdjęcie klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne, CT oraz MRI.

Od dawna wiadomo, że istnieje potrzeba poznania wiarygodnych znaczników (markerów) biologicznych w celu poprawienia oceny stopnia zaawansowania CaP przed podjęciem leczenia. PSA jest obecnie znacznikiem z wyboru. Stwierdzono, że stężenie PSA, wynoszące przed leczeniem powyżej 100 ng/ml, jest najważniejszym pojedynczym czynnikiem wskazującym na istnienie przerzutów – dodatnia wartość przepowiadająca (PPV) takiego stężenia PSA pod tym względem wynosi 100% [100]. Ponadto znajomość znaczenia stężenia PSA pozwala na ograniczenie liczby chorych, u których trzeba wykonać scyntyografię kości po rozpoznaniu CaP – przerzuty do kości stwierdza się tylko u bardzo małej liczby chorych, u których stężenie PSA jest małe. Na podstawie badań nad zależnością między stężeniem PSA a scyntyografią kości w przypadku CaP nowo rozpoznanego, nieleczonego [101–105] [93, 95], wysunięto sugestię, że nie ma wskazań do wykonania scyntyografii kości u chorych „bezobjawowych”, u których występuje CaP dobrze lub średnio zróżnicowany, a stężenie PSA jest mniejsze niż 20 ng/ml.

Nowym narzędziem oceny cech TNM staje się określanie stopnia zaawansowania CaP za pomocą badań molekularnych (*molecular staging*), obejmujących odwrotną reakcję łańcuchową transkryptazy-polimerazy (RT-PCR) kwasu rybonukleinowego matrycowego (informacyjnego) dla PSA (PSA-mRNA – *PSA-messenger RNA*) lub oznaczenie mRNA swoistego antygenu błonowego stercza (PSMA – *prostate-specific membrane antigen*); nadal jednak ma ono charakter eksperymentalny i wymaga dalszych badań [106, 107].

#### 5.4 Zalecenia dotyczące rozpoznania i określenia stopnia zawansowania CaP

1. Nieprawidłowy wynik DRE lub zwiększenie stężenia PSA w surowicy może wskazywać na CaP.
2. Rozpoznanie CaP wymaga potwierdzenia histopatologicznego (lub cytologicznego). Nie należy wykonywać biopsji ani innych badań określających stopień zaawansowania, jeżeli nie wpłyną one na dalsze losy chorego.
3. Ocenę stopnia miejscowego zaawansowania CaP (*T-staging*) opiera się na wyniku DRE i badań obrazowych. Dodatkowe dane uzyskuje się na podstawie liczby i lokalizacji „dodatnich” wycinków rdzeniowych, stopnia złośliwości guza i stężenia PSA w surowicy.
4. Dokonanie oceny stanu węzłów chłonnych (*N-staging*) ma istotne znaczenie jedynie u chorych, będących kandydatami do leczenia radykalnego (*treatment with curative intent*). Prawdopodobieństwo istnienia przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na PCA o zaawansowaniu T<sub>2</sub>, u których stężenie PSA wynosi < 20 ng/ml, a Gl.s. 6, jest mniejsze od 10% – u tych chorych można zaniechać badania węzłów chłonnych. Dokonanie dokładnej oceny stanu węzłów chłonnych jest możliwe jedynie po ich operacyjnym wycięciu.
5. Najlepszą metodą oceny przerzutów kostnych (*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.

#### 5.5 Piśmiennictwo

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11750846&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11750846&dopt=Abstract)
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=PubMed>
3. Cancer incidence in Sweden 2000. The national board of health and welfare.  
[http://www.sos.se/plus/english2.asp?valPubl\\_id=2002-42-5](http://www.sos.se/plus/english2.asp?valPubl_id=2002-42-5)
4. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 2000;88:1445-1453.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10717629&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10717629&dopt=Abstract)
5. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:74-78.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10859445&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10859445&dopt=Abstract)
6. Amling CL, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10840432&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10840432&dopt=Abstract)
7. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4813554&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4813554&dopt=Abstract)
8. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-347.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2251225&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2251225&dopt=Abstract)
9. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nation-wide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-143.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2251225&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2251225&dopt=Abstract)
10. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367-3371.
  11. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1565627&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1565627&dopt=Abstract)  
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;20:680-688.
  12. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=924691&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=924691&dopt=Abstract)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3319005&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3319005&dopt=Abstract)  
Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987;59:493-502.
  13. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3319005&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3319005&dopt=Abstract)  
Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742-746.
  14. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2313798&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2313798&dopt=Abstract)  
Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33:223-230.
  15. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6693200&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6693200&dopt=Abstract)  
Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10:245-251.
  16. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10482482&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10482482&dopt=Abstract)  
Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-387.
  17. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10325492&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10325492&dopt=Abstract)  
Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-2869.
  18. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1451068&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1451068&dopt=Abstract)  
Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61.
  19. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11144904&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11144904&dopt=Abstract)  
Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:329-335.
  20. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1704923&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1704923&dopt=Abstract)  
Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-74, discussion 75.
  21. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2659827&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2659827&dopt=Abstract)  
Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520-1525.
  22. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523710&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523710&dopt=Abstract)  
Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.
  23. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10022696&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10022696&dopt=Abstract)  
Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/ml. *Urology* 1999;54:708-713.
  24. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10510933&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10510933&dopt=Abstract)  
Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
  25. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7512659&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512659&dopt=Abstract)  
Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where are we going. *J Urol* 1999;162:293-306.
  26. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7512659&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512659&dopt=Abstract)  
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.
  27. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8950358&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8950358&dopt=Abstract)  
Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 1992;22:27-32.
  28. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1385142&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1385142&dopt=Abstract)  
Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1385142&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1385142&dopt=Abstract)

29. Haas GP, Montie JE, Pontes JE. The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol* 1993;23:337-347.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8508885&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8508885&dopt=Abstract)
30. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/mL. Prostate specific antigen. *J Urol* 1998;159:899-903.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9474178&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9474178&dopt=Abstract)
31. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000;36:1322-1355.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10882875&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10882875&dopt=Abstract)
32. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933-938.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7679045&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679045&dopt=Abstract)
33. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1371554&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1371554&dopt=Abstract)
34. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997;157:1315-1321.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9120930&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9120930&dopt=Abstract)
35. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostatespecific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-864.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7688054&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7688054&dopt=Abstract)
36. Catalona WC, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-1220.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7563511&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7563511&dopt=Abstract)
37. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002;167:2017-2023, discussion 2023-2024.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11956430&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11956430&dopt=Abstract)
38. Huber PR, Schmid H-P, Mattarelli G, Strittmatter B, van Steenbrugge GJ, Maurer A. Serum free prostate specific antigen: isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate* 1995;27:212-219.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7479388&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7479388&dopt=Abstract)
39. 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;267:2215-2220.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7479388&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7479388&dopt=Abstract)
40. 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;71:2031-2040.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7680277&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7680277&dopt=Abstract)
41. Elgabal 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;157:244-250.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8976263&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976263&dopt=Abstract)
42. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170:609-615.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2644656&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2644656&dopt=Abstract)
43. Gustavsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol* 1992;148:1827-1831.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1279225&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1279225&dopt=Abstract)
44. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77:150-159.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8630923&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8630923&dopt=Abstract)
45. Jones WT, Resnick MI. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. *Probl Urol* 1990;4:343-357.

46. Esposti PL, Elman A, Norlen H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1975;9:208-213.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1108177&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1108177&dopt=Abstract)
47. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate - risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77:851-855.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8705220&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8705220&dopt=Abstract)
48. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies - true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71:460-463.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8499991&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8499991&dopt=Abstract)
49. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:541-544.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9458512&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9458512&dopt=Abstract)
50. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?CMD=&DB=PubMed>
51. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 2001;139:655-660, discussion 661.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11464054&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11464054&dopt=Abstract)
52. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systemic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-202, discussion 202-203.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8976250&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976250&dopt=Abstract)
53. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168:500-503.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12131297&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12131297&dopt=Abstract)
54. Roehrborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996;47:347-352.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8633400&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8633400&dopt=Abstract)
55. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1,2,3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679-1683.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11586201&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11586201&dopt=Abstract)
56. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:249-255.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8875207&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8875207&dopt=Abstract)
57. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158:12-22.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9186314&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9186314&dopt=Abstract)
58. 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;136:1228-1230.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3773095&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3773095&dopt=Abstract)
59. Hudson MA, Bahnon RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011-1017.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2477559&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2477559&dopt=Abstract)
60. 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;141:873-879.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2467013&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2467013&dopt=Abstract)
61. 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;143:747-753.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1690309&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1690309&dopt=Abstract)
62. 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;58:843-848.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11744442&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11744442&dopt=Abstract)
63. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990;31:597-600.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2278785&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2278785&dopt=Abstract)
64. 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 in Management*. Springer Verlag: Berlin, 1996, pp. 65-96.

65. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994;73:65-69.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8298901&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8298901&dopt=Abstract)
66. 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;157:902-906.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9072596&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9072596&dopt=Abstract)
67. 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;85:1577-1585.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10193949&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10193949&dopt=Abstract)
68. 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;51:114-120.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10786920&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10786920&dopt=Abstract)
69. 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;154:1392-1396.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7658545&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7658545&dopt=Abstract)
70. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995;154:1407-1411.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7544842&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7544842&dopt=Abstract)
71. 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;32:160-165.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9286646&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9286646&dopt=Abstract)
72. Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic lymph node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1845-1850.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7693981&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7693981&dopt=Abstract)
73. Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging, and systematic sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992;22:281-287.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1283372&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1283372&dopt=Abstract)
74. Ravery V, Schmid HP, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1-T2 prostate cancer? *Cancer* 1996;78:1079-1084.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8780546&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8780546&dopt=Abstract)
75. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillat JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percentage of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumour stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163:174-178.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10604340&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10604340&dopt=Abstract)
76. 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;46:205-212.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7542823&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7542823&dopt=Abstract)
77. 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;54:490-494.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10475360&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10475360&dopt=Abstract)
78. 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;87:66-69.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11121995&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11121995&dopt=Abstract)
79. 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;215:445-451.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10796923&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10796923&dopt=Abstract)
80. Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, Pollack HM, Lenkinski RE, Kressel HY. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991;178:797-802.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1994421&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1994421&dopt=Abstract)
81. 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;160:1722-1736.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9783940&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9783940&dopt=Abstract)
82. 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;34:33-39.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12118563&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12118563&dopt=Abstract)

83. 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;95:1016-1021.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12209685&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12209685&dopt=Abstract)
84. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11912387&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11912387&dopt=Abstract)
85. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-518; discussion 518.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12131300&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12131300&dopt=Abstract)
86. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981;18:305-508.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7281403&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7281403&dopt=Abstract)
87. Hricak H, Doms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987;162: 331-336.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3797645&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3797645&dopt=Abstract)
88. 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 prostate carcinoma. *J Urol* 1994;151:1310-1314.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8158777&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158777&dopt=Abstract)
89. 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;153:993-999.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7853590&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7853590&dopt=Abstract)
90. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999;53:367-371.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9933056&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9933056&dopt=Abstract)
91. Babaian RJ, Sayer J, Podoloff D, Steelhammer L, Bhadkamkar VA, Gulfo JV. Radioimmunoscintigraphy of pelvic lymph nodes with 111indium-labeled monoclonal antibody CYT-356. *J Urol* 1994;152:1952-1955.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7966649&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7966649&dopt=Abstract)
92. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-998.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8583625&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8583625&dopt=Abstract)
93. Sanz G, Robles SG, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berian JM. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;84:1028-1031.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10571628&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10571628&dopt=Abstract)
94. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11:205-220.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6375067&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6375067&dopt=Abstract)
95. 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;19:2653-2655.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10470213&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10470213&dopt=Abstract)
96. McGregor B, Tulloch AGS, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978;50:178-181.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=753456&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=753456&dopt=Abstract)
97. 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;50:172-178.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=753455&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=753455&dopt=Abstract)
98. 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;23:214-217.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6460854&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6460854&dopt=Abstract)
99. 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;61:195-202.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3334948&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3334948&dopt=Abstract)
100. 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;69:277-281.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1373666&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1373666&dopt=Abstract)
101. 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;145:313-318.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1703240&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1703240&dopt=Abstract)
102. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? Br J Urol 1997;79:611-614.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9126094&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9126094&dopt=Abstract)
103. 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;48:1443-1446.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11121646&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11121646&dopt=Abstract)
104. 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;66:672-676.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7536607&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7536607&dopt=Abstract)
105. 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;56:169-173.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8860738&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8860738&dopt=Abstract)
106. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, Cama C, Perlman H, Seaman E, O'Toole KM, McMahon D, Benson MC, Buttyan R. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. Urology 1994;43:765-775.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7515202&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7515202&dopt=Abstract)
107. Grasso YZ, Gupta MK, Levin HS, Zippe CD, Klein EA. Combined nested RT-PCR assay for prostatespecific antigen and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer patients: correlation with pathological stage. Cancer Res 1998;58:1456-1459.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9537248&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9537248&dopt=Abstract)

1. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26: 1167-1256
3. Catalona WJ, Stein AJ. Staging errors in clinically localized [rostate cancer. J Urol 1982; 127: 452-454
4. Oesterling JE. Prostste-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991; 907-923.
16. Brawer MK, Nagle RB. Transrectal ultrasound guided prostate biopsy following negative digitally guided biopsy. J Urol 1989; 141: 278A.
18. Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. Urology 1989; 34 (Suppl 4): 10-12.
19. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Lofman O, Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. BMJ 1990; 300: 1041-1044.
21. Elgamal AA, Petrovich Z, van Poppel H, Baert L. The role of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. In: Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management, Petrovich Z, Baert L and Brady LW et als (eds.). Springer Verlag:Berlin, 1996; 179-196.
23. Semjonow A, Oberpenning F, Brandt BF, Zechel C, Brandau W, Hertle F. Impact of free prostate-specificantigen on discordant measurement results od assays fot total prostate-specific antogen. Urology 1996; 48 (Suppl): 10-15
26. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vesella RL, Lamgr PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992; 147: 841-845.
30. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen density - roles in patient evaluation and management. Cancer 1994; 1667-1673.
31. Schmid H-P, Ravery V, Billebaud T, Toub Blanc M., Boccon-Gibod LA, Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L. Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermadiate prostate-specific antigen levels. Urology 1996; 699-703.
32. Paul R, Breul J, Hartung R. Prostate-specific antigen density and age-specific prostate specific antigen values: the solution of prostate cancer screening? Eur Urol 1995; 27: 286-291.
33. Wolff JM, Boeckman W, Effert PJ, Handt S, Jakse G. Evaluation of patients with diseases of the prostate using prostate-specific antigen density. Br J Urol 1995; 76: 41-46.
36. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Effect on patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination. Urology 1993; 42: 365-374.

37. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol* 1996; 155: 1336-1339.
39. Luderer AA, Chen Y, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. Measurement of the proportion of free to total prostatic-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46: 187-194.
40. Huber PR, Schmid H-P, Mattarelli G, Strittmatter B, van Steenbrugge GJ, Maurer A. Serum free prostate specific antigen: isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate* 1995; 27: 212-219.
41. Demura T, Shinohara N, Tanaka M, Enami N, Chiba H, Togashi M, Ohashi N, Nonomura K, Koyanagi T. The proportion of free to total prostate specific antigen - a method of detecting prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1137-1143.
42. Wolff JM, Borchers H, Effert PJ, Habib FK, Jakse G. Free-to-total prostate specific antigen concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1996; 78: 409-413.
44. Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J Urol* 1993; 149: 412A.
45. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Value of measurements of the rate of change of serum PSA levels in prostate cancer screening. *J Urol* 1993; 149: 300A.
46. 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; 71: 2031-2040.
48. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170: 609-615.
49. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag Berlin 1996; 65-96.
53. Patel U, Richards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral lane of the prostate. with histological correlation. *Br J Urol* 1994; 74: 590-595.
67. Partin AW, Voo J, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-114.
76. Bezzi M, Kressel HV, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM. Prostatic carcinoma: Staging with MR imaging at 1.5T. *Radiology* 1988; 169: 339-346.
77. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 315-318.
78. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 621-626.
79. Schiebler ML, McSherry S, Keefe B, Mittelstaedt CA, Mohler JL, Dent GA, McCartney WH. Comparison of digital rectal examination, endorectal ultrasound, and body coil magnetic resonance imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Urol Radiol* 1991; 13: 110-118.
93. Rana A, Karamanis K, Lucal 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; 69: 277-281.
95. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 57-60.

## 6. LECZENIE: LECZENIE ODROCZONE (BACZNA OBSERWACJA – WATCHFUL WAITING; AKTYWNY NADZÓR – ACTIVE MONITORING)

### 6.1 Streszczenie

#### 6.1.1 Definicja

Termin „leczenie odroczone” lub „baczna obserwacja” (WW – *watchful waiting*) określa sposób postępowania, polegający na objęciu chorego aktywnym nadzorem w celu opóźnienia leczenia do czasu, w którym staje się konieczne. Nie oznacza to jednak, że leczenie paliatywnego lub hormonalnego nie stosuje się do czasu wystąpienia objawów progresji (miejscowej lub uogólnionej). U nielicznych wybranych chorych, w tym także u młodszych chorych, u których rak jest ograniczony do stercza, można odroczyć leczenie radykalne do czasu wystąpienia aktywności guza (np. zwiększy się

stężenie PSA). Chorych poddanych WW trzeba starannie nadzorować. Ważnym czynnikiem, wpływającym na podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia aktywnego, są również obawy chorego co do WW.

### 6.1.2 Wskazania

Rak najpewniej ograniczony do stercza (Nx-N0, M0):

- T1a – guz dobrze lub średnio zróżnicowany. U młodszych chorych, których spodziewane przeżycie naturalne jest dłuższe niż 10–15 lat, zaleca się ponowne dokonanie oceny na podstawie oznaczenia stężenia PSA, TRUS i biopsji stercza.
- T1b-T2b – guz dobrze lub średnio zróżnicowany. Chorzy „bezobjawowi”, których spodziewane przeżycie naturalne jest krótsze niż 10 lat

### 6.1.3 Możliwość rozważenia WW (opcja)

Rak najpewniej ograniczony do stercza (Nx-N0, M0):

- T1b-T2b – chorzy dokładnie poinformowani o sposobie postępowania, u których guz jest dobrze zróżnicowany lub wykazuje złośliwość 2–4 wg skali Gleasona i których spodziewane przeżycie naturalne wynosi 10–15 lat. Wszyscy chorzy, którzy nie akceptują działań niepożądanych aktywnego leczenia. Dokładnie poinformowani chorzy „bezobjawowi”, u których stężenie PSA jest duże i których wyleczenie jest mało prawdopodobne.

Rak miejscowo zaawansowany (T3-T4):

- Chorzy „bezobjawowi”, u których rak jest dobrze lub średnio zróżnicowany, których spodziewane przeżycie jest krótkie.

Rak uogólniony (M1)

- Tylko nieliczni chorzy „bezobjawowi”, których można objąć ścisłym nadzorem.

## 6.2 Leczenie odroczone chorych na raka ograniczonego do stercza (T1-T2, Nx-N0, M0)

Przeprowadzono analizy kilku najważniejszych prac, dotyczących odroczonego leczenia chorych na raka ograniczonego (klinicznie) do stercza [1–6]. Wyniki większości tych prac były jednakowe; wprawdzie posługiwano się w nich nieco odmienną metodyką, jednak analizowane serie chorych były takie same.

Chodak i wsp. dokonali zbiorczej analizy danych dotyczących 828 chorych poddanych WW [1], pochodzących z 6 badań randomizowanych [6–13]. Wyniki tej analizy obejmują przeżycie swoiste dla nowotworu (*cancer-specific survival*) oraz przeżycie do czasu wystąpienia przerzutów (*metastasis-free survival*) w obserwacji 5- i 10-letniej (tabela 2) [1]. Wyniki wskazują na istotne znaczenie stopnia złośliwości guza – odsetki przeżycia w przypadku guzów G3 są bardzo małe. Wprawdzie przeżycie 10-letnie swoiste dla nowotworu chorych na CaP G1 i G2 było jednakowo dobre (87%), ale w przypadku G2 stwierdzono znamienne większy odsetek progresji – do powstania przerzutów doszło u 42% chorych.

**Tabela 2. Wyniki odroczonego leczenia raka ograniczonego do stercza w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza [1]**

	Odsetki chorych (przedział ufności 95%)	
	5 lat	10 lat
<b>Przeżycie swoiste dla nowotworu</b> ( <i>disease-free survival</i> )		
Grade 1	98 (96–99)	87 (81–91)
Grade 2	97 (93–98)	87 (80–92)
Grade 3	67 (51–79)	34 (19–50)
<b>Przeżycie do czasu wystąpienia przerzutów odległych</b> ( <i>metastasis-free survival</i> )		
Grade 1	93 (90–95)	81 (75–86)
Grade 2	84 (79–89)	58 (49–66)
Grade 3	51 (36–64)	26 (13–41)

Na podstawie analizy innego badania, opartego na danych zgromadzonych w bazie Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) of the National Cancer Institute (USA), wykazano duży wpływ stopnia złośliwości raka na przeżycie chorych poddanych leczeniu zachowawczemu [14]. Przeżycie 10-letnie swoiste dla nowotworu chorych na CaP G1, G2 i G3 wynosiło odpowiednio 92%, 76% i 43%.

Chodak i wsp. określili ponadto wyniki uzyskane u chorych na CaP o zaawansowaniu T1a [1]. Przeżycie 10-letnie swoiste dla nowotworu chorych na raka o złośliwości G1 lub G2 wynosiło odpowiednio 96% i 94%. Przeżycie do czasu wystąpienia przerzutów w przypadku G1 lub G2 wynosiło odpowiednio 92% lub 78%; ryzyko wystąpienia progresji choroby było większe w grupie chorych na CaP o średnim stopniu zróżnicowania. Podobne zależności odnoszące się do chorych na CaP T1a stwierdzono w innych badaniach [15, 16]. U młodych mężczyzn, których przewidywany czas

przeżycia jest długi, zaleca się ponowne oznaczenie stężenia PSA oraz wykonanie TRUS z biopsją stercza, aby nie przeoczyć większego zaawansowania CaP i/lub małego zróżnicowania guza [17].

Wpływ stopnia złośliwości na ryzyko progresji i zgonu z powodu CaP przedstawili także Albertsen i wsp. [18]. Autorzy ci ponownie ocenili preparaty pochodzące z biopsji stercza, stosując powszechnie zaakceptowany system określania złośliwości histologicznej według skali Gleasona, i wykazali, że ryzyko zgonu z powodu raka jest duże, jeśli Gl.s. = 7–10, średnie jeśli Gl.s. = 6 oraz małe jeśli Gl.s. = 2–5 (tabela 3) [18, 19]. Albertsen i wsp. wykazali ponadto, że ryzyko zgonu chorych na CaP o złośliwości Gl.s. 6–10, poddanych leczeniu zachowawczemu, zwiększa się w czasie obserwacji 15-letniej. Krzywe przeżycia swoistego dla nowotworu tej grupy chorych przedstawiono w ostatnio opublikowanym artykule, w którym przeprowadzono dyskusję nad różnymi metodami oceny wyniku leczenia CaP ograniczonego do stercza [19].

**Tabela 3: Ryzyko zgonu chorych w wieku 55–74 lat z powodu CaP w okresie 15 lat od rozpoznania nowotworu w zależności od stopnia złośliwości raka, określonego wg skali Gleasona w chwili rozpoznania [17, 18]<sup>1</sup>.**

Skala wg Gleasona	Ryzyko zgonu z powodu nowotworu	Śmiertelność swoista dla nowotworu
2–4	4–7%	8%
5	6–11%	14%
6	16–30%	44%
7	42–70%	76%
8–10	60–87%	93%

<sup>1</sup> Wielkości wskaźnika „ryzyko zgonu z powodu nowotworu” (*risk of cancer death*) w różnych grupach wiekowych są odmienne i reprezentują prawdziwe ryzyko (z uwzględnieniem zgonów wywołanych innymi przyczynami) w badanej populacji. Wskaźnik „śmiertelność swoista dla nowotworu” (*cancer-specific mortality*) uwzględnia różnice wynikające ze zgonów spowodowanych innymi przyczynami i wskazuje wynik, jeśli chory rzeczywiście przeżył 15 lat.

Liczba doniesień na temat stężenia PSA i jego zmian następujących wraz z upływem czasu jest skąpa. W artykule przeglądowym, opublikowanym ostatnio, podkreślono, że spośród chorych, u których stężenie PSA wyniosło < 3 ng/ml, żaden nie zmarł z powodu CaP w okresie pierwszych 10 lat oraz że zmiany stężenia PSA, występujące wraz z upływem czasu, nie były czynnikiem umożliwiającym wiarygodne określenie ryzyka progresji raka [20].

Dane przedstawione wyżej wskazują, że ryzyko progresji u niektórych chorych leczonych zachowawczo z powodu raka bezspornie ograniczonego do stercza jest duże. Pogląd ten znajduje poparcie w wynikach innych badań, które wykazały, że odsetek zgonów z powodu CaP w grupie chorych, których spodziewany czas przeżycia przewyższa 10 lat, jest większe, jeśli nie stosuje się leczenia radykalnego (*curative treatment*) [20–22].

Ryzyko opóźnienia hormonoterapii do momentu wystąpienia cech progresji u chorych, którzy wybrali leczenie odroczone, wydaje się umiarkowane, chociaż na podstawie obserwacji 15-letnich stwierdzono, że czasy przeżycia swoistego dla raka (*cancer-specific survival times*) chorych poddanych leczeniu odroczonego są krótsze niż chorych poddanych leczeniu hormonalnemu bez zwłoki z powodu raka ograniczonego do stercza [23].

### 6.3 Leczenie odroczone chorych na CaP zaawansowanego miejscowo (T3-T4, Nx-N0, M0)

Liczba doniesień na temat odroczonego leczenia chorych na CaP zaawansowanego miejscowo jest niewielka. Nie przeprowadzono badań z randomizacją, w których by porównano bardziej agresywne metody leczenia, takie jak radioterapia lub leczenie chirurgiczne, w skojarzeniu z hormonoterapią lub bez hormonoterapii. Kandydatami do leczenia hormonalnego staje się większość chorych na CaP zaawansowanego miejscowo, u których dochodzi do progresji raka po leczeniu odroczonego. Z badań przeprowadzonych bez randomizacji wynika, że leczenie hormonalne można odroczyć bezpiecznie do czasu wystąpienia progresji w postaci przerzutów, ponieważ nie stwierdzono, by przeżycie chorych poddanych bez zwłoki orchiektomii było dłuższe niż przeżycie chorych, u których zastosowano leczenie odroczone [24, 25]. Jednakże duże badanie, przeprowadzone z randomizacją przez Medical Research Council (MRC) [26], podobnie jak wspomniane wcześniej badanie Lundgren i wsp. [23], wykazało, że bezzwłoczne zastosowanie leczenia hormonalnego przynosi korzyść pod względem przeżycia.

Pięćdziesięciu „bezoobjawowych” chorych (wiek średni = 71 lat) na znacznie lub umiarkowanie zróżnicowanego CaP T3N0 poddano obserwacji przez 169 miesięcy [27]. Przeżycie 5- i 10-letnie swoiste dla raka wyniosło u nich odpowiednio 90% i 74%, prawdopodobieństwo zaś nieistnienia potrzeby zastosowania leczenia u tych chorych po 5 i po 10 latach wyniosło odpowiednio 40% i 30%. Na tej podstawie autorzy wnioskują, że WW może mieć zastosowanie u wybranych chorych na CaP T3, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanego, których spodziewany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat.

### 6.4 Leczenie odroczone chorych na CaP z przerzutami (M1)

Liczba doniesień dotyczących tego zagadnienia jest znikoma. Leczenie odroczone można zastosować tylko u chorych, którzy bardzo chcą uniknąć powikłań związanych z leczeniem. Mediana przeżycia chorych na CaP z przerzutami wynosi około 2 lat, dlatego czas opóźnienia leczenia (czyli czas do wystąpienia objawów) jest bardzo krótki u większości tych chorych. Badanie MRC wykazało wyraźnie, że w przypadku niestosowania leczenia hormonalnego istnieje ryzyko

wystąpienia objawów (złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego), a nawet zgonu z powodu CaP [26, 28]. Jeśli się stosuje leczenie odroczone u chorych na zaawansowanego PCA, trzeba ich objąć ścisłą obserwacją.

## 6.5 Piśmiennictwo

1. 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;330:242-248.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8272085&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8272085&dopt=Abstract)
2. 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;154:2144-2148.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7500479&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500479&dopt=Abstract)
3. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43:41-46.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8116132&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8116132&dopt=Abstract)
4. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994;44(6A):47-52.
5. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-1436.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9554328&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9554328&dopt=Abstract)
6. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993;72:310-322.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8319164&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8319164&dopt=Abstract)
7. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987;42:49-52.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3590404&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3590404&dopt=Abstract)
8. Goodman CM, Busuttil A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988;62:576-580.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3219513&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3219513&dopt=Abstract)
9. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):307-310.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1600492&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1600492&dopt=Abstract)
10. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 1991;67:1091-1096.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1991257&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1991257&dopt=Abstract)
11. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992;69:183-187.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1537031&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1537031&dopt=Abstract)
12. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2564901&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2564901&dopt=Abstract)
13. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992;267:2191-2196.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1556796&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1556796&dopt=Abstract)
14. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349:906-910.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9093251&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9093251&dopt=Abstract)
15. Lowe BA. Management of stage T1a prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996;14:178-182.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8865481&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8865481&dopt=Abstract)
16. 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;70:49-53.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9989421&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9989421&dopt=Abstract)
17. 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;14:156-164.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8865478&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8865478&dopt=Abstract)
18. 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;280:975-980.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9749479&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9749479&dopt=Abstract)
19. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:439-444.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10411053&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411053&dopt=Abstract)

20. Schmid H-P, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. Eur Urol 2001;40:488-494.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11752854&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11752854&dopt=Abstract)
21. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol 1995;154:460-465.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7541864&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541864&dopt=Abstract)
22. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. J Urol 1995;154:2115-2117.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7500471&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500471&dopt=Abstract)
23. 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;161:524-528.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9915440&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915440&dopt=Abstract)
24. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. J Urol 1995;153:1580-1586.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7714978&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7714978&dopt=Abstract)
25. 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;74:637-641.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7827816&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7827816&dopt=Abstract)
26. 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;57:724-728.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4084734&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4084734&dopt=Abstract)
27. 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;79:235-246.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9052476&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&dopt=Abstract)
28. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term follow-up. J Urol 1999;161:505-508.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9915436&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915436&dopt=Abstract)
29. 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;158:1623-1624.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9302187&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9302187&dopt=Abstract)

## 7. LECZENIE: PROSTATEKTOMIA RADYKALNA

### 7.1 Streszczenie

#### 7.1.1 Definicja

Prostatektomia radykalna jest chirurgicznym sposobem leczenia CaP, polegającym na usunięciu całego gruczołu krokowego między cewką moczową i pęcherzem moczowym oraz na obustronnym wycięciu pęcherzyków nasiennych. Operację wykonuje się najczęściej z dostępu załonowego lub kroczonego; w kilku ośrodkach, głównie europejskich, uzyskano doświadczenie w laparoskopowej prostatektomii radykalnej [1–3].

#### 7.1.2 Wskazania

CaP o zaawansowaniu, stwarzającym możliwość zupełnego wyleczenia chorych, których spodziewane przeżycie wynosi ponad 10 lat:

- T1a, jeśli spodziewane przeżycie wynosi ponad 15 lat lub jeśli stopień złośliwości raka (*grade*) jest duży;
- T1b, T2;
- T1c, jeśli przypuszcza się, że rak ma znaczenie kliniczne (*clinically significant*);
- T3, jeśli naciekanie pozatorebkowe nowotworu jest ograniczone i występuje po jednej stronie stercza, Gl.s. < 8 i stężenie PSA w surowicy < 20 ng/ml.

### 7.2 Uwagi ogólne

Sugeruje się wprowadzić, że w przypadku wczesnego CaP chorych można poddać jedynie obserwacji bez stosowania leczenia, jednak ryzyko zgonu z powodu raka klinicznie ograniczonego do stercza jest duże [1]. Powszechnie stosowaną metodą chirurgicznego leczenia raka ograniczonego do stercza jest prostatoweskulektomia. Operację tę wprowadził Young [4] na początku XX stulecia. Young zastosował dostęp kroczonego. Prostatektomię radykalną z dostępu załonowego wykonali

po raz pierwszy Memmelaar i Millin [5]. W roku 1982 Walsh i Donker przedstawili dokładnie anatomie splotu żyły grzbietowej prącia oraz technikę chirurgiczną, umożliwiającą wybitne zmniejszenie utraty krwi i oszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych, pozwalające na uniknięcie nieodwracalnych zaburzeń wzrodu prącia [6].

Na podstawie prospektywnego badania przeprowadzonego z randomizacją wykazano, że prostatektomia radykalna jest obecnie jedyną metodą leczenia raka ograniczonego do stercza, zapewniającą lepsze przeżycie swoiste dla raka od przeżycia uzyskiwanego dzięki leczeniu zachowawczemu [7]. Zwiększenie doświadczenia chirurgicznego przyczyniło się do ograniczenia odsetka powikłań i poprawy wyników leczenia CaP [8]. Jeśli operację wykonuje doświadczony urolog, ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych jest znikome [9]. Częściej stosuje się dostęp załonowy. Jego przewaga nad dostępem kroczowym polega na tym, że w czasie operacji załonowej można wykonać limfadenektomię miedniczną. Sugerowano, że prostatektomia kroczowa częściej zwiększa ryzyko dodatnich marginesów chirurgicznych (PSMs – *positive surgical margins*) [10, 11], sugestii tej jednak nie udowodniono. Jest prawdopodobne, że limfadenektomia laparoskopowa w połączeniu z prostatektomią kroczową są obarczone mniejszą śmiertelnością, przypuszczenia te jednak nie zostały dotychczas potwierdzone badaniami z randomizacją. Ostatnio w kilku ośrodkach europejskich uzyskano znaczne doświadczenie w laparoskopowej prostatektomii radykalnej, jednak nadal nie dysponujemy danymi na temat wyników odległych oraz późnych powikłań tej operacji [1–3].

Powikłania prostatektomii radykalnej są przedstawione w tabeli 4. Odsetki zgonów, przetok moczowych i nietrzymania moczu, występującego w rok po zabiegu, wynoszą odpowiednio: 0–15%; 1,2–4%; 7% [12–14]. Zaburzenia wzrodu prącia występują u prawie wszystkich operowanych; technikę umożliwiającą zachowanie pęczków naczyniowo-nerwowych można bowiem zastosować tylko u chorych na CaP o małym zaawansowaniu [15]. Wskazania do prostatektomii z zachowaniem pęczków naczyniowo-nerwowych należy stawiać ostrożnie, ponieważ operacja ta zwiększa ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej. Nie należy jej wykonywać u chorych, u których CaP jest mało zróżnicowany histologicznie (wykazuje dużą złośliwość), obejmuje szczyt stercza lub u których śródoperacyjnie wyczuwa się guz w obrębie stercza [16].

**Tabela 4: Powikłania prostatektomii radykalnej**

Powikłania	Częstość występowania (%)
• Zgon w okresie okołooperacyjnym	0,0–2,1
• Znaczne krwawienie	1,0–11,5
• Uszkodzenie odbytnicy	0,0–5,4
• Zakrzepica żył głębokich	0,0–8,3
• Zator tętnicy płucnej	0,8–7,7
• Torbiel chłonna ( <i>lymphocoele</i> )	1,0–3,0
• Przepiękanie moczu, przetoka moczowa	0,3–15,4
• Wysiłkowe nietrzymanie moczu niewielkiego stopnia	4,0–50,0
• Nasilone wysiłkowe nietrzymanie moczu	0,0–15,4
• Zaburzenia wzrodu prącia	29,0–100,0
• Zwężenie szyi pęcherza	0,5–14,6
• Zwężenie moczowodu	0,0–0,7
• Zwężenie cewki moczowej	2,0–9,0

### 7.3 Wskazania do prostatektomii radykalnej

Celem leczenia chorych na CaP ograniczonego do stercza, których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat, musi być całkowite usunięcie nowotworu [17].

W istocie, nie istnieje „sztywna” granica wieku, powyżej której nie można wykonać prostatektomii radykalnej, dlatego nie należy odstępować od leczenia tą metodą tylko z powodu wieku chorego [18]. Niemniej trzeba podkreślić, że częstsze występowanie chorób współistniejących wraz z wiekiem chorych jest przyczyną zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu raka stercza u chorych w wieku > 70 lat, u których rozpoznaje się raka bez przerzutów do węzłów chłonnych i bez przerzutów odległych [19].

#### 7.3.1 CaP o zaawansowaniu T1a-T1b

CaP o zaawansowaniu T1a jest nowotworem wykrytym przypadkowo, na podstawie histopatologicznego badania materiału tkankowego uzyskanego metodą przezcewkowej elektroresekcji stercza (TURP) lub otwartej adenomektomii stercza – odsetek utkania raka w usuniętej tkance stercza wynosi  $\leq 5\%$ ; stopień zaawansowania T1b rozpoznaje się, jeśli odsetek utkania raka w usuniętej tkance stercza wynosi  $> 5\%$  lub jeśli rak jest źle zróżnicowany.

Wprawdzie ryzyko progresji po 5 latach u nieleczonych chorych na CaP T1a wynosi 5%, jednak po 10–13 latach obserwacji wynosi ono 50% [16]. Prawdopodobieństwo progresji choroby jest duże u młodych chorych, których przewidywany czas przeżycia wynosi co najmniej 15 lat, zwłaszcza jeśli guz wykazuje dużą złośliwość.

U większości chorych na CaP T1b, odmiennie niż w przypadku CaP T1a, dojdzie do progresji w ciągu 5 lat. Dlatego u tych chorych wskazane jest leczenie agresywne [20]. Bardzo istotne jest zatem, aby T1a odróżnić od T1b. W tym celu należy wykonać systematyczną biopsję stercza po upływie 3 miesięcy od TURP lub adenomektomii. Prostatektomię

radykalną można zaproponować chorym na CaP T1b oraz chorym na mało zróżnicowanego CaP T1a, jeśli przewidywany czas ich przeżycia nie jest krótszy niż 10 lat. Przeprowadzenie tej operacji po TURP może być trudne technicznie, ponieważ ilość tkanki w obrębie tylnej części stercza jest wówczas znikoma [21].

### 7.3.2 CaP o zaawansowaniu T1c

W ostatnim czasie w populacji chorych poddawanych prostatektomii radykalnej dominuje rak stercza rozpoznany na podstawie biopsji, wykonanej z powodu podwyższonego stężenia PSA w surowicy (T1c).

Odróżnienie raka nie mającego znaczenia klinicznego od raka zagrażającego życiu chorego bywa trudne. W wielu pracach podkreśla się, że większość raków T1c ma znaczenie kliniczne i dlatego nie należy zaniechać ich leczenia [22]. Odsetek guzów nie mających znaczenia klinicznego zawiera się między 11% i 16% [23, 24]. Ponadto około 30% raków T1c okazuje się guzami zaawansowanymi miejscowo.

Wprawdzie istnienia PIN nie uznaje się za wskazanie do leczenia, jednak u 30% chorych, u których stwierdza się *high grade PIN*, w ciągu 5 lat dochodzi do rozwoju inwazyjnego CaP; odsetek ten w ciągu 10 lat wynosi 80% [25]. Niemniej bez potwierdzenia istnienia inwazyjnego CaP prostatektomii radykalnej nie należy wykonywać, ponieważ PIN może być zjawiskiem występującym przejściowo („odwracalnym”) [26].

Istotny problem stanowi zidentyfikowanie – na podstawie danych uzyskanych z biopsji – raków, które nie wymagają leczenia metodą prostatektomii radykalnej, gdyż ostateczne badanie histopatologiczne usuniętego stercza ujawni, iż są one rakami bez znaczenia klinicznego [27, 28].

Ostatnio wykazano, że dodatnia wartość przepowiadająca „nieistotności” klinicznej CaP wynosi 94%, jeśli stwierdza się zespół następujących cech: dobre zróżnicowanie (mała złośliwość) raka, występowanie utkania raka w 3 spośród 6 rdzeni tkankowych, występowanie utkania raka w nie więcej niż 50% długości każdego z tych rdzeni oraz wielkość wskaźnika f/tPSA 1,5.

Byłoby uzasadnione, aby część chorych, u których CaP jest najpewniej rakiem nie mającym znaczenia klinicznego, objąć jedynie obserwacją. Ogólnie można jednak stwierdzić, że prostatektomię radykalną należy zalecić chorym na CaP T1c, wiedząc wszak, iż badanie histopatologiczne usuniętego stercza wykaże raka nie mającego znaczenia klinicznego u większości z nich.

### 7.3.3 CaP o zaawansowaniu T2

W przypadku raka ograniczonego do stercza, obejmującego nie więcej niż jeden jego płat, można się spodziewać progresji u większości chorych, których spodziewany czas przeżycia jest długi. Mediana czasu do progresji u nieleczonych chorych na CaP T2 wynosi 6–10 lat. Chorych na CaP T2a, których spodziewany czas przeżycia wynosi 10 lat, należy poddać prostatektomii radykalnej, ponieważ w przypadku zaniechania leczenia u 35–50% z nich dojdzie do progresji po 5 latach [29]. Progresja CaP T2b, wprawdzie nadal ograniczonego do stercza, jednak obejmującego ponad połowę jednego płata [wg klasyfikacji TNM sprzed 1997 r.; przyp. red.] lub obydwa płaty [wg klasyfikacji TNM z 1997 r.; przyp. red.], w ciągu 5 lat wystąpi u 70% chorych.

Prostatektomia radykalna jest jednym z zalecanych standardowych sposobów leczenia chorych na CaP T2, których przewidywany czas przeżycia jest dłuższy niż 10 lat. U chorych, u których CaP rozpoznano wcześniej oraz u których na podstawie badania histopatologicznego, przeprowadzonego po operacji, stwierdzono, że rak jest ograniczony do stercza, rokowanie jest znakomite [30, 31].

W przypadku CaP T2 proponowano WW [32]. Należy jednak pamiętać, że określenie stopnia zróżnicowania (złośliwości) nowotworu na podstawie histopatologicznego badania wycinków pobranych metodą biopsji igłowej jest często niewiarygodne [33]. Ponadto wykazano dowodnie, że większość guzów źle zróżnicowanych nacieka poza stercz. Niemniej po prostatektomii radykalnej u chorych, u których źle zróżnicowany CaP jest ograniczony do stercza, rokowanie jest dobre [34].

### 7.3.4 CaP o zaawansowaniu T3

Stopień zaawansowania T3a oznacza naciekanie raka poza torebkę stercza, T3b zaś – naciekanie pęcherzyków nasiennych. Rak zaawansowany miejscowo stanowił w przeszłości około 40% guzów rozpoznanych klinicznie. Obecnie odsetek ten jest zapewne mniejszy, niemniej leczenie CaP T3 nadal budzi kontrowersje [35]. Prostatektomia radykalna, wykonana w przypadku naciekania raka poza torebkę stercza, często nie stwarza gwarancji doszczętnego usunięcia guza. Ryzyko powikłań i ryzyko wznowy miejscowej po prostatektomii u chorych na CaP T3 są większe niż u chorych operowanych z powodu raka ograniczonego do stercza. U większości chorych na CaP T3, po operacji dojdzie do progresji uogólnionej (przerzuty). Dlatego kwestionuje się wskazania do chirurgicznego leczenia chorych na CaP T3. Liczba doniesień na temat wyników leczenia chorych na CaP o takim zaawansowaniu jest niewielka [36–42] [30, 34].

Tradycyjnie nie zachęca się do chirurgicznego leczenia chorych na CaP o zaawansowaniu klinicznym T3 [43] – przede wszystkim dlatego, że ryzyko istnienia przerzutów w węzłach chłonnych oraz ryzyko wznowy miejscowej lub uogólnionej jest u tych chorych zwiększone [44]. Leczenie skojarzone w postaci hormonoterapii i radioterapii staje się ostatnio coraz bardziej popularne [43, 44] [41], jednak nie wykazano, że takie leczenie jest korzystniejsze od leczenia chirurgicznego. Na podstawie badania przeprowadzonego z randomizacją, w którym porównano radioterapię połączoną z leczeniem hormonalnym z wyłącznie radioterapią, stwierdzono, że leczenie skojarzone jest skuteczniejsze, nie dowiedziono jednak, że jest ono lepsze od prostatektomii radykalnej [45]. Inne zagadnienie stanowi „kontaminacja” większości serii chorych leczonych z powodu CaP o zaawansowaniu klinicznym T3, związana z zastosowaniem dodatkowego leczenia w postaci radioterapii adjuwantowej lub natychmiastowego bądź opóźnionego leczenia hormonalnego.



Rolę prostatektomii radykalnej u chorych na CaP T3, wobec braku wystarczających danych, pochodzących z badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją, w których porównano by możliwe do zastosowania metody definitywnego leczenia tych chorych, można określić jedynie na podstawie wyników badań jedno- lub wielośrodkowych. Na podstawie większości badań wykazano, że odsetek chorych, u których przeszacowano (*overstaging*) stopień zaawansowania klinicznego T3 (cT3 pT2) wynosi 15%, a odsetek chorych, u których stopień zaawansowania klinicznego T3 niedoszacowano (*understaging*) (cT3 pT4) wynosi tylko 8% [46] [30]. Oczywiście, skuteczność leczenia była dobra u chorych, u których przeszacowano stopień zaawansowania CaP, natomiast u większości chorych na CaP pT3b doszło wcześniej do progresji.

Całkowite przeżycie 5-letnie bez wznowy biochemicznej (stężenie PSA w surowicy po prostatektomii większe od tzw. stężenia nieoznaczalnego; patrz dalej) chorych operowanych z powodu CaP o zaawansowaniu klinicznym T3 wynosi 20%. Bezpośredni wpływ na progresję ma stopień zróżnicowania guza określony wg skali Gleasona, jednak czasami występuje rozbieżność między stopniem zróżnicowania określonym na podstawie badania wycinków pobranych ze stercza i określonym na podstawie histopatologicznego badania usuniętego stercza. Z drugiej strony niezależnymi czynnikami rokowniczymi przeżycia bez wznowy biochemicznej są: naciekanie pęcherzyków nasiennych, przerzuty do węzłów chłonnych, dodatnie marginesy chirurgiczne (PSMs), duże stężenie PSA przed operacją. Niektórzy autorzy stężenie PSA wynoszące 25 ng/ml uznają za wartość graniczną, stanowiącą o wyniku leczenia [27, 41] [30]. Inni twierdzą, że przewidywane przeżycie 5-letnie bez wznowy biochemicznej wynosi ponad 60%, jeśli stężenie PSA < 10 ng/ml [42].

Tak więc wykonanie prostatektomii radykalnej należy rozważać również u niektórych chorych na CaP T3. Leczenie chirurgiczne może przynieść korzyść nie tylko w przypadku przeszacowania stopnia zaawansowania guza (pT2), ale także w przypadku pT3a. Trudnym zadaniem jest wyodrębnienie przed operacją tych chorych, u których nie ma przerzutów w węzłach chłonnych ani naciekania pęcherzyków nasiennych. Do przewidzenia stopnia patologicznego zaawansowania CaP można wykorzystać nomogramy, uwzględniające stężenie PSA, stopień zaawansowania klinicznego oraz stopień zróżnicowania nowotworu wg skali Gleasona [28]. Aby wyłonić chorych, którzy prawdopodobnie nie odniosą korzyści z leczenia chirurgicznego, można także wykonać CT i MRI w celu uwidocznienia pęcherzyków nasiennych lub „celowane” biopsje węzłów chłonnych bądź pęcherzyków nasiennych [46].

Wykonanie prostatektomii radykalnej w przypadku CaP o zaawansowaniu klinicznym T3 w sposób nie zwiększający ryzyka powikłań wymaga dużego doświadczenia od operującego; stwierdzono, że zwiększenie doświadczenia operatora przyczynia się do zmniejszenia odsetka powikłań okołoperacyjnych [47] [34].

### 7.3.3 CaP z przerzutami do węzłów chłonnych

Prostatektomię radykalną można wykonać tylko u chorych, u których histopatologicznie wykazano nieistnienie przerzutów do węzłów chłonnych. Do uogólnionej progresji CaP dochodzi po wystąpieniu przerzutów do węzłów chłonnych (N+). Dlatego u wszystkich chorych, u których występują przerzuty w węzłach chłonnych, mające znaczenie, dochodzi ostatecznie do niepowodzenia po prostatektomii. Niemniej 10-letnie przeżycie swoiste dla raka (*cancer-specific survival*) chorych poddanych prostatektomii radykalnej i jednoczesnemu leczeniu hormonalnemu wynosi 80% [48] [42]. Nie wiadomo jednak, czy taki sam wynik leczenia można by uzyskać stosując wyłącznie hormonoterapię.

Większość urologów nie wykonuje prostatektomii radykalnej u chorych, u których przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono na podstawie badania klinicznego. Większość odstępuje również od usunięcia stercza, jeśli doraźne badanie histopatologiczne (badanie skrawków mrożonych), wykonane w czasie operacji, wykazuje zajęcie węzłów chłonnych przez nowotwór. Należy nadmienić, że histopatologiczne badanie węzłów, przeprowadzone po operacji, może wykazać przerzuty [nawet jeśli nie stwierdzono ich na podstawie badania śródoperacyjnego; przyp. red.]. Częstość występowania progresji nowotworu jest mniejsza u chorych, u których przerzuty występują tylko w kilku węzłach lub mają charakter mikroskopowy [niż u chorych, u których przerzuty dotyczą wielu węzłów lub są widoczne makroskopowo; przyp. red.]. Węzły chłonne u chorych, u których występuje cecha N+, są zwykle znacznie zmienione; chorych tych należy leczyć wyłącznie hormonalnie. Rozpoznanie przerzutów w węzłach po operacji (pN+) powinno skłaniać do zastosowania hormonoterapii adjuwantowej, jednak po uwzględnieniu korzyści, które może przynieść, oraz działań niepożądanych, które może wywołać, jeśli jest stosowana przez długi czas. Obserwacja stężenia PSA i stosowanie leczenia hormonalnego w przypadku wzrostu stężenia PSA jest zatem postępowaniem do zaakceptowania u wybranych chorych.

### 7.3.6 Wyniki prostatektomii radykalnej

Wyniki prostatektomii radykalnej przedstawia tabela 5 [49–53] [43, 45].

**Tabela 5: Wyniki prostatektomii radykalnej**

Autor	Liczba chorych	Średni czas obserwacji (miesiące)	Przeżycie bez wznowy biochemicznej (%)	
			5-letnie	10-letnie
Han i wsp., 2001 [49]	2404*	75	84	74
Catalona i Smith, 1994 [44]	925	28	78	65
Hull i wsp. 2002 [51]	1000	53	–	75
Trapasso i wsp., 1994 [46]	601	34	69	47
Zincke i wsp., 1994 [47]	3170	60	70	52

\* 15-letnie, 66%

## 7.4 Indukcyjne leczenie hormonalne i prostatektomia radykalna

Mianem leczenia indukcyjnego (*neoadjuvant*) określa się leczenie stosowane przed miejscowym leczeniem radykalnym (np. chirurgicznym, napromienieniem z pól zewnętrznych lub brachyterapią). CaP jest nowotworem zależnym od androgenów, dlatego stosowanie indukcyjnego leczenia hormonalnego (NHT – *neoadjuvant hormonal therapy*) w przypadku tego nowotworu jest koncepcją zachęcającą. Dążenie do spowodowania zmniejszenia objętości stercza przed prostatektomią radykalną opisał po raz pierwszy Vallet w roku 1944 [54].

Na podstawie kilku badań, dotyczących NHT u chorych na CaP o zaawansowaniu klinicznym T2 lub T3, stwierdzono, że po tym leczeniu dochodzi do zmniejszenia objętości stercza oraz zmniejszenia stężenia PSA [55, 56]. Jednak badania te prowadzono bez randomizacji i stosowano w nich różne sposoby leczenia hormonalnego przez różne długi czas. Pięć prospektywnych badań przeprowadzonych z randomizacją wykazało, że stosowanie NHT przez krótki czas (od 6 tygodni do 4 miesięcy) przed prostatektomią radykalną przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania dodatnich marginesów chirurgicznych [57–62]. Na podstawie dalszych obserwacji, przeprowadzonych w ramach tych badań stwierdzono jednak, że stosowanie NHT nie powoduje różnicy pod względem częstości występowania wznowy biochemicznej w okresie 3–5 lat od operacji [63–66]. Co więcej, nie ma danych na temat przeżycia bez cech choroby ani przeżycia ogólnego.

Spostrzeżono, że wykonanie prostatektomii radykalnej bywa technicznie trudniejsze u chorych poddanych NHT [59, 67], jednak dane dotyczące czasu trwania operacji, utraty krwi oraz ilości przetoczony krwi są podobne w grupie objętych NHT oraz w grupie leczonych wyłącznie chirurgicznie [58, 59, 67].

Wziąwszy przedstawione spostrzeżenia pod uwagę, należy stwierdzić, że NHT nie jest zalecanym sposobem postępowania rutynowego przed prostatektomią radykalną. W celu ostatecznego określenia znaczenia NHT u chorych na raka ograniczonego do stercza lub zaawansowanego miejscowo trzeba przeprowadzić dalsze badania nad czasem stosowania indukcyjnej ablacji androgenowej oraz jej rodzajem [68].

## 7.5 Wnioski

Prostatektomię radykalną należy wykonywać tylko u tych chorych na CaP, u których prawdopodobieństwo wyleczenia jest duże oraz którzy dzięki spodziewanemu przeżyciu przez odpowiednio długi czas (10 lat) mogą odnieść korzyść z leczenia tą metodą. Prostatektomia radykalna, jako jedyna metoda leczenia, jest skuteczna u większości chorych na raka ograniczonego do stercza oraz u chorych, u których naciekanie dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanego raka poza torebkę stercza jest tak ograniczone, że można wyciąć stercz w granicach tkanek zdrowych.

Nie udowodniono, aby stosowanie NHT przez krótki czas (3 miesiące) miało jakiegokolwiek zastosowanie do rutynowego leczenia tych chorych.

Skuteczność prostatektomii radykalnej u chorych, u których po operacji stwierdzono dodatnie marginesy chirurgiczne, oraz u chorych, u których rak źle zróżnicowany histologicznie przekracza torebkę stercza, jest wątpliwa. Ponadto nadal prowadzi się badania nad wartością prostatektomii radykalnej skojarzonej z hormonoterapią i/lub radioterapią adjuwantową bądź neoadjuwantową. Przeprowadzenie dobrze zaplanowanych prospektywnych badań randomizowanych umożliwi dokonanie oceny tych metod leczenia skojarzonego.

Prostatektomia radykalna, wykonana z powodu raka ograniczonego do stercza, jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia. W ostatnim czasie coraz większe znaczenie ma wykrywanie CaP dzięki oznaczaniu stężenia PSA w surowicy. Wykonanie prostatektomii z oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych (*nerve-sparing radical prostatectomy*) można zalecać w przypadku CaP T1, jeśli stężenie PSA jest względnie małe oraz jeśli liczba dodatnich rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza jest niewielka, a także jeśli rozległość utkania nowotworowego w tych rdzeniach jest ograniczona.

W przypadku CaP T2, nierzadko niedoszacowanego (*understaging*), można zaproponować wykonanie prostatektomii radykalnej z zachowaniem pęczka naczyniowo-nerwowego przeciwnego w stosunku do guza. Zastosowanie techniki *nerve sparing* w przypadku CaP T2b może się przyczynić do niedoszczędności operacji (dodatnie marginesy chirurgiczne) i tym samym może być powodem wznowy miejscowej. Prostatektomia może doprowadzić do wyleczenia niektórych chorych na CaP T3, dobrze lub średnio zróżnicowanego histologicznie, u których stężenie PSA jest małe.

Prostatektomia radykalna, tak jak większość operacji wykonywanych z powodu raka, jest ostateczną (*one-chance*) metodą leczenia, dlatego operację tę powinni wykonywać urolodzy doświadczeni, którzy są w stanie zapewnić doszczędność onkologiczną i jednocześnie zapobiec powikłaniom pooperacyjnym.

## 7.6 Piśmiennictwo

1. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, Acame W, Bellot J, Chopin DK. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 2000;55:630-634.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10792066&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10792066&dopt=Abstract)
2. Guillonnet B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol* 2002;167:51-56.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11743274&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743274&dopt=Abstract)

3. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001;166:2101-2108.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11696715&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11696715&dopt=Abstract)
4. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-321.
5. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62:340-348.
6. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492-497.
7. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson JE, Norlien BJ, for the Scandinavia Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-789.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12226148&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12226148&dopt=Abstract)
8. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1906-1907.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10564667&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10564667&dopt=Abstract)
9. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166:1729-1733.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11586211&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11586211&dopt=Abstract)
10. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998;160:1383-1385.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9751359&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751359&dopt=Abstract)
11. 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;153:1565-1569.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7536268&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7536268&dopt=Abstract)
12. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;29:168-173.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8647142&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8647142&dopt=Abstract)
13. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;43:47-51.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8116133&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8116133&dopt=Abstract)
14. 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;152:1817-1819.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523727&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523727&dopt=Abstract)
15. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152:1831-1836.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523730&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523730&dopt=Abstract)
16. Huland H, Hubner D, Henke RP. Systemic biopsies and digital rectal examination to identify the nervesparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994;44:211-214.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8048196&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8048196&dopt=Abstract)
17. Huland H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2). In: *Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer*. Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT. (eds). Scientific Communication International Ltd., Jersey, Channel Islands, 1997, pp. 227-257.
18. Corral DA, Bahnsen RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994;151:1326-1329.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8158780&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158780&dopt=Abstract)
19. 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;280:975-980.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9749479&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9749479&dopt=Abstract)
20. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140:1340-1344.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3193495&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3193495&dopt=Abstract)
21. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:456-462.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1426296&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1426296&dopt=Abstract)
22. 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;157:244-250.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8976263&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976263&dopt=Abstract)
23. 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;20:687-693.
  24. 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;152:1721-1729.
  25. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385.
  26. Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999;35:492-495.
  27. 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;160:2407-2411.
  28. 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;277:1445-1451.
  29. 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;36:493-498.
  30. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988;7:123-126.
  31. 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;24:395-406.
  32. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991;30:221-223.
  33. 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;66:1927-1932.
  34. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;152:1843-1849.
  35. 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.
  36. Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schroder FH. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994;151:646-651.
  37. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995;154:1447-1452.
  38. Di Silverio F, D'Eramo G, Buscarini M, Sciarra A, Casale P, Di Nicola S, Loreto A, Seccareccia F, De Vita R. Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease-free survival in CD1 prostatic cancer patients submitted to radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 1996;30:316-321.
  39. 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;32:385-390.
  40. Theiss M, Langer W, Hofmockel G, Frohmuller H. [Radical prostatectomy as primary monotherapy in capsule penetrating prostatic carcinoma. 15 years outcome.] *Urologe A* 1997;36:343-347. [German]
  41. Van den Ouden D, Hop W, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-1397.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9751362&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751362&dopt=Abstract)
42. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-379.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11025373&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11025373&dopt=Abstract)
43. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3-12.
44. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17:853-866.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2219582&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2219582&dopt=Abstract)
45. 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;360:103-108.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12126818&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12126818&dopt=Abstract)
46. 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;151:1310-1314.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8158777&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158777&dopt=Abstract)
47. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M and members of the EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001;37:884-891.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11313177&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11313177&dopt=Abstract)
48. 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;161:1223-1227, discussion 1277-1228.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10081874&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10081874&dopt=Abstract)
49. 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;28:555-565.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11590814&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11590814&dopt=Abstract)
50. Catalona WJ, Smith DJ. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837-1842.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523731&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523731&dopt=Abstract)
51. 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;167:528-534.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11792912&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11792912&dopt=Abstract)
52. 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;152:1821-1825.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523728&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523728&dopt=Abstract)
53. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-1857.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523733&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523733&dopt=Abstract)
54. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19-20.
55. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF Jr. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1031-1038.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7679037&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679037&dopt=Abstract)
56. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumour. *J Urol* 1993;149:779-782.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7681117&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7681117&dopt=Abstract)
57. Labrie F, Cusan L, Gomez J-L, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Candas B. Downstaging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology Symposium* 1994;44(6A):29-37.
58. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schain M, Pedersen K. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 1996;29:413-419.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8791047&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8791047&dopt=Abstract)
59. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;154:424-428.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7541859&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541859&dopt=Abstract)
60. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ,

Laplante S. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. J Urol 1996;156:873-877.

61. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8709351&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8709351&dopt=Abstract)  
Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Urology 1997;49(3A Suppl):65-69.
62. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9123739&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9123739&dopt=Abstract)  
Van Poppel H, De Ridder D, Elgamel AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, Oyen R, Pittomvils G, Baert L. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. J Urol 1995;154:429-434.
63. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7541860&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541860&dopt=Abstract)  
Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Threemonth neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy; a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. BJU Int 2002;90:561-566.
64. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12230618&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12230618&dopt=Abstract)  
Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. J Urol 2002;167:112-116.
65. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11743286&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743286&dopt=Abstract)  
Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-T3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol 2000;38:706-713.
66. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11111188&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111188&dopt=Abstract)  
Van Poppel H, Goethuys H, De Ridder D, Verleyen P, Ackaert K, Werbrouck P, De Coster M, Baert L and the Members of the BUOS. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: impact on progression free survival. Uro-Oncology 2001;1:301-307.
67. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Neo-adjuvant hormonotherapy does not facilitate radical prostatectomy. Acta Urol Belg 1992;60:73-82.
68. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1492636&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1492636&dopt=Abstract)  
Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. Eur Urol 2001;39(Suppl 1):10-14.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11114595&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11114595&dopt=Abstract)

1. Lerner SP, Seale-Hawkins C, Carlton CE, Scardino PT. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. J Urol 1991; 146: 1040-1045.
30. Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. Urology 1993; 41: 113-120.
34. Blute ML, Lerner SE, Bergstralh EJ, Eickholt JT, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. J Urol 1995; 153: 313A.
41. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997; 337: 295-300.
42. Zincke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. Urology 1989; 33: 27-36.
43. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JL, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am 1993; 20: 713-725.
45. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Easten JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? J Urol 1994; 152: 1843-1849.

## 8. LECZENIE: RADIOTERAPIA

### 8.1 Konwencjonalna radioterapia z pól zewnętrznych

#### 8.1.1 Rak ograniczony do stercza (T1-T2, Nx-N0, N0/X)

Radioterapia może być skuteczną metodą leczenia chorych na raka ograniczonego do stercza lub zaawansowanego miejscowo (bez przerzutów).

Stwierdzenie to potwierdzają wyniki wielu badań prospektywnych i retrospektywnych, które wykazały, że „kontrolę miejscową” uzyskuje się u 70–90% chorych poddanych radioterapii [1, 2]. Podobnie, na podstawie obserwacji wieloletnich (10–15 lat), stwierdzono, że odsetek przeżycia bez cech choroby nowotworowej wynosi 70–90%. Bardziej interesujące są wyniki 10-letniego przeżycia swoistego dla raka wybranych badań przedstawionych w tabeli 6 [3–10].

**Tabela 6: Wybrane wyniki konwencjonalnej radioterapii w zależności od stopnia zaawansowania raka stercza**

Autor	Liczba chorych	Stopień zaawansowania	Przeżycie bez cech choroby	Przeżycie swoiste dla raka
Hanks i wsp., 1994 [3]	104	T1b–T2	10-letnie 67%	10-letnie 86%
Fowler i wsp., 1995 [4]	138	A2	10-letnie 43%	10-letnie 86%
Zietman i wsp., 1995 [5]	504	T1–T2	10-letnie 65%	
Perez, 1995 [6]	16	A1	10-letnie 100%	
	112	A2	10-letnie 69%	
	373	B	10-letnie 57%	
Kuban i wsp., 1995 [7]	27	A2	10-letnie 66%	10-letnie 83%
	60	B1	10-letnie 57%	10-letnie 93%
	246	B2	10-letnie 48%	10-letnie 78%
Hahn i wsp., 1996 [8]	16	T1a	10-letnie 100%	
	135	T1b	10-letnie 98%	
	77	T2a	10-letnie 88%	
	269	T2b	10-letnie 63%	
Zagars i wsp. 1997 [9]	643	T1 – T2	6-letnie 66%	
Pollack-Zagars i Pollack, 1998 [10]	643	T1–T2	> 67 Gy; 4-letni okres bez cech niepowodzenia leczenia – 87%	
			< 67 Gy; 4-letni okres bez cech niepowodzenia leczenia – 67%	

Liczba (odsetek) chorych, których można uznać za „wolnych od wznowy biochemicznej” (*PSA failure*) jest oczywiście mniejsza od liczby (odsetka) chorych „klinicznie wolnych od choroby” (*clinical disease-free*) (Tabela 7). Różni badacze przyjęli odmienne kryteria oceny wznowy biochemicznej (górna granica stężenia PSA, której przekroczenie stanowi o rozpoznaniu wznowy biochemicznej) (1,1 ng/ml [11]; 1.0 ng/ml [12, 13]).

Inni badacze zaobserwowali, że nadir PSA (nadir = najmniejsze stężenie PSA po zastosowaniu leczenia) po radioterapii może być czynnikiem prognostycznym, zwłaszcza jeśli przekracza 1 ng/ml [14, 15].

Dotychczas nie określono stężenia PSA po radioterapii, na którego podstawie można przewidywać niepowodzenie leczenia. Według ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) Consensus Panel, wznowa biochemiczna (zwiększenie stężenia PSA stwierdzone w trzech kolejnych oznaczeniach po uzyskaniu nadiru PSA) dobrze koreluje z przeżyciem bez klinicznych cech przerzutów odległych (*clinical distant metastases-free survival*), przeżyciem bez cech nowotworu (*disease-free survival*) oraz z przeżyciem swoistym dla choroby (*cause-specific survival*) [16].

Ocena częstości występowania niepowodzenia radioterapii lub prostatektomii radykalnej (nawrót CaP) zależy w dużym stopniu od kryterium, na którego podstawie definiuje się wznowę biochemiczną. Gretzer i wsp. wykazali, że definicja pojęcia „niepowodzenie leczenia” (*treatment failure*) może wywierać istotny wpływ na wyniki leczenia określane w kategorii „bez wznowy biochemicznej” (*biochemically disease free*). Zastosowanie przyjętych przez ASTRO kryteriów do oceny grupy chorych leczonych chirurgicznie spowodowało, że odsetek chorych, u których w okresie 15 lat doszło do wznowy biochemicznej, uległ zmniejszeniu z 31% do 10% [17]. Na podstawie tego spostrzeżenia trzeba uznać, że porównań skuteczności różnych metod leczenia CaP można dokonywać tylko przyjmąwszy jednakowe kryterium oceny wznowy nowotworu.

Wyniki wybranych badań, w których porównano przeżycie i „kontrolę” biochemiczną, zbiorczo przedstawia tabela 7 [4, 5, 7, 9, 16, 18].

**Tabela 7: Wyniki wybranych badań dotyczących konwencjonalnej radioterapii raka klinicznie ograniczonego do stercza**

ródło	Liczba chorych	Przeżycie bez cech choroby	Przeżycie swoiste dla raka	Kryteria PSA bFFF
Fowler i wsp. 1995 [4]	138	10-letnie 43%	10-letnie	PSA < 1 ng/ml po 10-letnim nadirze 34%
Zietman i wsp. 1995 [5]	504	10-letnie 65%		PSA < 4 ng/ml 10-letnie 52% PSA < 1 ng/ml 10-letnie 40%
Kuban i wsp. 1995 [7]	27 (A2) 60 (B1) 246 (B2)	10-letnie 66% 10-letnie 57% 10-letnie 48%	10-letnie 10-letnie 10-letnie	PSA < 4 ng/ml 35% PSA < 4 ng/ml 18% PSA < 4 ng/ml 21%
Zagars i wsp. 1997 [9]	643	6-letnie bez bFFF (< 2 ng/ml po nadirze)		
Horwitz i wsp. 1998 [16]	568	5-letnie 99% <sup>1</sup> 5-letnie 64% <sup>1</sup>	5-letnie 5-letnie	kryteria bFFF ASTRO Nie spełnia kryteriów ASTRO
Kupelian i wsp. 2000 [17]		509 222	8-letnie < 72 Gy 8-letnie > 72 Gy	bFFF ASTRO 56% <sup>1</sup> bFFF ASTRO 87% <sup>1</sup>

PSA = swoisty antygen sterczowy; bFFF (*biochemical freedom from failure*) = bez wznowy biochemicznej; ASTRO = American Society of Therapeutic Oncology and Oncology;

<sup>1</sup> p < 0,001 w odniesieniu do porównania chorych, u których wystąpiła wznowa biochemiczna z chorymi wolnymi od wznowy biochemicznej, ocenionej na podstawie kryteriów ASTRO.

Rozwój (historia naturalna) CaP jest powolny, dlatego trudno jest precyzyjnie ocenić wpływ radioterapii na przeżycie chorych. Za czynniki istotne prognostycznie przy określaniu szans skuteczności leczenia CaP uważa się – obok świadomej zgody chorego na zastosowanie leczenia oraz przewidywanego czasu przeżycia chorego – złośliwość raka wg skali Gleasona i stężenie PSA przed zastosowaniem leczenia. Zagars i wsp. przeanalizowali wyniki radioterapii (technika *box*, bez napromieniania na obszar węzłów chłonnych), będącej jedynym pierwotnym leczeniem 283 chorych na CaP T1, 360 na CaP T2 i 295 chorych na CaP T3-T4 [9]. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że zarówno stężenie PSA sprzed leczenia, jak i stopień zaawansowania T, a także stopień złośliwości wg skali Gleasona są czynnikami, z których każdy samodzielnie wykazuje wysoce znamiennej korelację z wystąpieniem wznowy biochemicznej / narastaniem stężenia PSA, wznowy miejscowej i przerzutów odległych po leczeniu. Autorzy opracowali współczynnik ryzyka (*Hazard Index*), odzwierciedlający ryzyko wzrostu stężenia PSA w zależności od stężenia PSA przed leczeniem oraz stopnia złośliwości wg skali Gleasona (Tabela 8).

**Tabela 8: Współczynnik ryzyka (*Hazard Index*) w zależności od czynników, korelujących znamienne z wystąpieniem wznowy lub wzrostu stężenia PSA w przypadku guzów T1-T2. Na podstawie Zagarsa i wsp., 1997 [9]**

Złośliwość wg skali Gleasona	PSA < 4 ng/ml	PSA 4–10 ng/ml	PSA 10–20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
2–6	1	2,7	4,3	11,1
7	1,3	3,5	5,7	14,5
8–10	2	5,3	8,6	22

Na tej podstawie autorzy zasugerowali zaszeregowanie chorych na CaP T1-T2 do poszczególnych grup prognostycznych, przedstawionych w tabeli 9.

**Tabela 9: Kategorie prognostyczne dla chorych poddanych radioterapii z pól zewnętrznych z powodu raka stercza o zaawansowaniu T1-T2. Na podstawie Zagarsa i wsp., 1997 [9]**

Kategoria prognostyczna	Złośliwość wg skali Gleasona	Stężenie PSA (ng/ml)	po 6 latach od radioterapii	Wznowa miejscowa	Przerzuty odległe
I	2–6	< 4	6%	3%	0%
II	7–10	< 4	30%	24%	1%
III	2–7	4–10	40%	26%	4%
	8–10	4–10			
IV (niekorzystna)	2–7	10–20	88%	43%	12%
	8–10	10–20			
	2–10	> 20			



### 8.1.2 Rak zaawansowany miejscowo (T3-T4, N0/X Nx-N0)

Wyniki radioterapii, będącej jedyną metodą leczenia chorych na CaP zaawansowanego miejscowo, nie poprzedzonej hormonoterapią, przedstawia chronologicznie tabela 10 [5, 7–9, 19–21].

**Tabela 10: Wyniki uzyskane w wybranych seriach chorych poddanych wyłącznie radioterapii radykalnej z powodu raka stercza zaawansowanego miejscowo**

Autorzy	Przeżycie całkowite (lata)			Przeżycie bez cech nowotworu (lata)		
	5	10	15	5	10	15
Bagshaw i wsp., 1988 [18]: T3	64%	35%	18%	46%	28%	23%
Perez i wsp., 1993 [19]: T3	65%	42%		58%	38%	
Arcangeli i wsp., 1995 [20]: T3					39%	
Zietman i wsp., 1995 [5]: T3-T4					18%	
					(PSA	
					< 1 ng/ml)	
Kuban i wsp., 1995 [7]: T3-T4					29%	
					11% (PSA	
					< 4 ng/ml)	
Hahn i wsp., 1996 [8]: T3				44%	44%	22%
Zagars i wsp., 1997 [19]: T3-T4	IPSA			46% RRPSA		
	< 10 ng/ml			po 6 latach		
	IPSA			57% RRPSA		
	10–20 ng/ml			po 6 latach		
	i Gl.s. <8					
	IPSA			88% RRPSA		
	> 20 ng/ml			po 6 latach		
	lub Gl.s. 8–10					

PSA = swoisty antygen sterczowy; IPSA = początkowe stężenie PSA; RRPSA = wznowa biochemiczna lub narastanie stężenia PSA (*relapsing or rising PSA*).

Zagars i wsp. [22] dowiedli w roku 1988, iż leczenie adjuwantowe dietylostilbestrolem (DES) po radioterapii z powodu CaP w stadium C przyczynia się do wydłużenia przeżycia bez cech nowotworu. Odsetek chorych bez cech nowotworu po 10 i 15 latach od radioterapii jako jedynej metodzie leczenia wyniósł 43% i 35%, po radioterapii zaś poprzedzonej leczeniem DES – 63% ( $p = 0,008$ ). Jednak stosowanie DES nie spowodowało poprawy przeżycia ogólnego, ponieważ śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych chorych otrzymujących DES była większa.

Laverdiere i wsp. [23], na podstawie prospektywnego badania z randomizacją, wykazali, że odsetek biopsji dodatnich po 2 latach od radioterapii, będącej jedyną metodą leczenia, wynosi 65%, natomiast po radioterapii poprzedzonej podawaniem agonisty LHRH i flutamidu przez 3 miesiące – 28%, a po radioterapii poprzedzonej hormonoterapią tego rodzaju i utrzymywanej przez 6 miesięcy po napromienianiu – 5% ( $p = 0,0001$ ).

Ostatnio opublikowano wyniki odległe trzech badań przeprowadzonych przez Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Do badania RTOG 85-31 zakwalifikowano 977 chorych na CaP o zaawansowaniu klinicznym lub patologicznym T3 lub N+, bez przerzutów odległych (M0). Chorych podzielono losowo (randomizacja) na dwie grupy: w pierwszej stosowano długotrwałe leczenie hormonalne gosereliną, rozpoczynając je w ostatnim tygodniu radioterapii, chorych z grupy drugiej poddano wyłącznie radioterapii. Stwierdzono, że niektóre wyniki uzyskane w obu grupach różniły się statystycznie znamienne: wznowę miejscową wykryto u 23% chorych z grupy I i u 37% chorych z grupy II, do powstania przerzutów odległych doszło u 27% chorych z grupy I i u 37% chorych z grupy II, wskaźnik przeżycia bez cech choroby (NED – *no evidence of disease*) wyniósł 36% w grupie I i 25% w grupie II. Wskaźnik niepowodzenia leczenia swoisty dla choroby (*cause-specific failure rate*) oraz wskaźnik przeżycia całkowitego nie wykazały różnic znamiennej statystycznie. Statystycznie znamienne poprawę przeżycia stwierdzono jedynie w podgrupie chorych (leczonych hormonalnie), u których złośliwość CaP w skali Gleasona wynosiła 8–10, nie poddanych prostatektomii (po radioterapii) [24].

W ramach badania RTOG 86-10 oceniono 471 chorych na CaP o dużej rozległości miejscowej (guz pierwotny o dużej masie), u których zaawansowanie kliniczne oceniono jako T2-T4, N0 lub N+, M0. Chorych podzielono losowo (randomizacja) na dwie grupy: u chorych grupy I stosowano goserelinę i flutamid przez 2 miesiące przed i w czasie radioterapii, chorych grupy II poddano jedynie radioterapii. Stwierdzono, że wyniki ocenione po 8 latach obserwacji przemawiają na korzyść zastosowanego, krótkoterminowego leczenia hormonalnego – wyniki w grupie I i II przedstawiają się następująco: miejscowa kontrola guza – 42% vs 30%, odsetek chorych, u których doszło do powstania przerzutów odległych – 34% vs 45%, przeżycie wolne od choroby (*disease-free survival*) – 33% vs 21%, przeżycie wolne od wznowy biochemicznej (*biochemical disease-free survival*) (PSA < 1,5 ng/ml) – 24% vs 10% oraz śmiertelność swoista dla CaP (*cause-specific mortality*) – 23% vs 31%. Przedstawione różnice były wysoce znamienne statystycznie w podgrupach chorych, u których złośliwość raka w skali Gleasona wynosiła 2–6 [25].

Celem badania RTOG 92-02 było rozstrzygnięcie zagadnienia dotyczącego optymalnego czasu stosowania leczenia hormonalnego u chorych poddanych radioterapii. Badaniem objęto 1554 chorych. Wszystkich leczono gosereliną i flutamidem przez 4 miesiące, a następnie podzielono ich losowo (randomizacja) na dwie grupy: u chorych grupy I utrzymano leczenie gosereliną przez 24 miesiące, zaś u chorych grupy II nie stosowano leczenia hormonalnego. Wykazano, że w grupie I – chorzy poddani długoterminowemu leczeniu powodującemu ablację androgenową (LTAD – *long-term androgen deprivation*) – następujące wyniki były korzystniejsze niż w grupie II: przeżycie wolne od choroby (*disease-free survival*) – 54% vs 34%, progresja miejscowa stwierdzona klinicznie – 6% vs 13%, niewystąpienie przerzutów odległych (*freedom from distant metastases*) – 11% vs 17%, oraz niewystąpienie wznowy biochemicznej, ocenianej według kryteriów ASTRO – 21% vs 46%. Ogólne przeżycie 5-letnie (80% vs 69%) i przeżycie wolne od choroby (90% vs 78%) okazały się znamienne lepsze w podgrupie chorych poddanych LTAD, u których złośliwość CaP w skali Gleasona wynosiła 8–10. W podsumowaniu wyników tego badania stwierdzono, że stosowanie LTAD należy uznać za postępowanie standardowe u chorych na CaP o złośliwości 8–10 według skali Gleasona [26].

Bolla i wsp. ocenili uzupełnione wyniki próby nr 22863 fazy III, przeprowadzonej przez EORTC (*phase III trial 22863 of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*). W tym badaniu uczestniczyło 415 chorych na PCA o następującej charakterystyce: T1-T2, G3/T3-T4, Nx-N0, N0-X. Chorych poddano leczeniu według protokołu: radioterapia ± goserelina przez 3 lata + octan cyproteronu (CPA) przez 1 miesiąc [27]. Mediana czasu obserwacji wynosiła 66 miesięcy. Po tym czasie stwierdzono, że u chorych, u których zastosowano leczenie skojarzone, wyniki są lepsze niż u chorych poddanych wyłącznie radioterapii – dzięki leczeniu skojarzonemu uzyskano poprawę przeżycia 5-letniego bez cech choroby z 40% do 74%, poprawę przeżycia swoistego dla raka z 79% do 94% oraz przeżycia ogólnego z 62% do 78%.

## 8.2 Trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D-CRT)

### 8.2.1 3D-CRT z zastosowaniem zwykłej dawki napromieniania

Dzięki rozwojowi metod obrazowania, oznaczania markerów nowotworowych i technik wykonywania biopsji, coraz dokładniej określamy stopień klinicznego zaawansowania PCA oraz lepiej rozumiemy umiejscowienie guza w przestrzeni, w stosunku do tkanek prawidłowych, i wskutek tego możemy precyzyjnie określić dawkę napromieniania guza z oszczędzeniem tkanek w jego sąsiedztwie, co przyczynia się do zmniejszenia toksyczności radioterapii i umożliwia zwiększenie dawki promieniowania dostarczanej do nowotworu. Taki jest właśnie cel konformalnej radioterapii trójwymiarowej, której rozwinięciem technologicznym jest radioterapia z modulowaniem dawki (*intensity-modulated radiation therapy*).

Niektórzy autorzy sugerują, by w celu zmniejszenia masy guza stosować hormonoterapię neoadjuwantową, co pozwala na ograniczenie dawki napromieniania tkanek otaczających guz i tym samym na zmniejszenie ryzyka powikłań radioterapii z zastosowaniem dużych dawek (*high-dose radiotherapy*) [28]. Tabela 11 przedstawia zbiorczo najnowsze wyniki 3D-CRT [13, 28, 29].

**Tabela 11: Wyniki trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3D-CRT) u chorych na raka stercza**

Autorzy	Liczba i charakterystyka chorych	Odsetek chorych bez wznowy biochemicznej (stężenie PSA < 1 ng/ml)
Roach i wsp., 1996 [13]	501 T1-T2	
	IPSA < 4 ng/ml	90% w 4 roku po 3D-CRT
	IPSA 4–10 ng/ml	60% w 4 roku po 3D-CRT
	IPSA 10–20 4 ng/ml	35% w 4 roku po 3D-CRT
Zelevsky i wsp., 1998 [25]	IPSA > 20 ng/ml	30% w 4 roku po 3D-CRT
	213 T1-T2 (leuprolid i flutamid przez 3 miesiące przed 3D-CRT)	
	IPSA < 10 ng/ml	93% w 5 roku po 3D-CRT
	IPSA > 10 < 20 ng/ml	60% w 5 roku po 3D-CRT
Anderson i wsp., 1998 [26]	IPSA > 20 ng/ml	40% w 5 roku po 3D-CRT
	172 T1-T2a,b; Gl.s. 2–6; bez PNI	91%* w 5 roku po 3D-CRT
	94 T2c-T3 lub Gl.s. 7–10 lub PNI	74%* w 5 roku po 3D-CRT

IPSA = stężenie PSA początkowe; PNI = naciekanie przestrzeni okołonerkowych przez komórki raka;

\* p = 0,0024 (niepowodzenie leczenia definiowane jako PSA > 1,5 ng/ml i wzrost stężenia PSA w dwóch kolejnych oznaczeniach).

Na podstawie badania przeprowadzonego z randomizacją, w którym uczestniczyło 225 mężczyzn obserwowanych przez 3,6 roku, stwierdzono bez wątpliwości, że stosowanie napromieniania konformalnego przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zapalenia prostaty (*proctitis*) w późnym okresie po radioterapii z powodu CaP [30].

### 8.2.2 Badania nad napromienianiem ze zwiększeniem dawki

Największa seria Zelevsky'ego i wsp. [34] obejmowała 743 chorych na CaP T1-T2, poddanych napromienianiu z eskalacją dawki; leczenie uznawano za skuteczne, jeśli stężenie PSA zmniejszyło się do < 1 ng/ml oraz jeśli wynik biopsji

seksantowej, wykonanej po co najmniej dwóch latach od radioterapii, był ujemny. Autorzy wykazali, że odpowiedź kliniczna zależy od dawki napromieniania; nadir PSA < 1 ng/ml stwierdzono u 90% chorych, u których zastosowano dawkę 75,6 lub 81 Gy oraz u 76% i 56% chorych, u których zastosowano dawkę 70,2 Gy lub 64,8 Gy ( $p < 0,001$ ). Przeżycie 5-letnie bez wznowy biochemicznej zależało od czynników prognostycznych (początkowe stężenie PSA, stopień złośliwości wg skali Gleasona); było ono znacznie większe w grupie chorych zwiększonego ryzyka (początkowe stężenie PSA > 10 ng/ml i/lub Gl.s. > 6), poddanych napromienianiu z zastosowaniem dawki > 75,6 Gy ( $p < 0,05$ ). Dodatni wynik biopsji stercza stwierdzono tylko u 7% (1/15) chorych napromienianych dawką 81 Gy, u 48% (12/25) chorych napromienianych dawką 75,6 Gy oraz u 45% (19/42) chorych napromienianych dawką 70,2 Gy i u 57% (13/23) napromienianych dawką 64,8 Gy ( $p < 0,05$ ). Jednakże ryzyko utraty potencji w ciągu 5 lat od radioterapii wynosiło 60%. Zastosowanie dawki > 75,2 Gy wiązało się z późną toksycznością radioterapii (2. i 3. stopień w skali RTOG: powikłania ze strony przewodu pokarmowego odpowiednio u 11% i 0,75% chorych, powikłania ze strony układu moczowo-płciowego odpowiednio u 10% i 3% chorych).

Hanks i wsp. [31], na podstawie badania obejmującego chorych, u których zastosowano radioterapię z eskalacją dawki, również stwierdzili, że eskalacja dawki nie przynosi korzyści u chorych, u których początkowe stężenie PSA wynosi < 10 ng/ml, oraz że powikłania późne występują u < 3% chorych, poddanych radioterapii konformalnej z zastosowaniem dawki 70 Gy. Zwiększenie dawki > 70 Gy przyczyniło się do zwiększenia skuteczności radioterapii u chorych, u których stężenie początkowe PSA > 10 ng/ml, jednak zwiększenie dawki > 75 Gy powodowało wystąpienie groźnych powikłań u 10% chorych. Horwitz i wsp. [32], na podstawie badania obejmującego 160 chorych na CaP T1c (rak rozpoznany na podstawie biopsji wykonanej wyłącznie z powodu zwiększenia stężenia PSA), stwierdzili, że przeżycie 5-letnie bez wznowy biochemicznej (wg kryteriów ASTRO) wynosi 86%, toksyczność zaś 3–4 stopnia występuje u 4% (6/160) chorych.

W pracy opublikowanej ostatnio zakwestionowano znaczenie zależności między dawką napromieniania i wynikiem leczenia. Autorzy tego opracowania, po dokonaniu przeglądu 22 artykułów pochodzących z piśmiennictwa medycznego i podzieleniu ich na cztery kategorie w zależności od analizowanych w nich punktów końcowych (kontrola miejscowa – *local control*, kontrola biochemiczna – *biochemical control*, kontrola patologiczna – *pathological control*, przeżycie), podkreślili brak badań prospektywnych, prowadzonych z randomizacją (tylko 2 badania spośród 22). W podsumowaniu opracowania autorzy stwierdzili, że nadal istnieje potrzeba rozstrzygnięcia następujących kwestii: Czy eskalacja dawki napromieniania zapewnia bezwzględną poprawę wyniku radioterapii? Która podgrupa chorych może skorzystać najbardziej z zastosowania napromieniania z eskalacją dawki? Jaką dawkę należy uznać za optymalną? [33].

### 8.3 Radioterapia pooperacyjna

W niektórych seriach, obejmujących chorych poddanych prostatektomii, stwierdzono, że odsetek chorych, u których stopień zaawansowania CaP wynosi pT3, sięga 50%. Wskaźnik wznowy miejscowej guza u tych chorych wynosi 25–68% [35]. Zastosowanie radioterapii pooperacyjnej przyczynia się do zmniejszenia odsetka chorych, u których dochodzi do wznowy miejscowej oraz do zmniejszenia stężenia PSA [35, 36], **nawet jeśli dawka napromieniania jest umiarkowana (48 Gy)** [37]; nie dowiedziono jednak, że radioterapia adjuwantowa wpływa na przeżycie. Valicenti i wsp. [38] porównali dwie grupy chorych, których obserwowano do czasu wystąpienia wznowy biochemicznej: jedna z tych grup obejmowała 52 poddanych radioterapii adjuwantowej w okresie 3–6 miesięcy po prostatektomii radykalnej, druga 97 chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie; analizą objęto 72 chorych. Przeżycie 5-letnie bez wznowy biochemicznej stwierdzono u 89% chorych (95% przedział ufności {CI}: 76–100%), u których zastosowano radioterapię adjuwantową, oraz u 55% chorych (95% CI: 34–79%) leczonych wyłącznie chirurgicznie.

### 8.4 Napromienianie śródtkankowe (brachyterapia)

W okresie ostatnich kilku lat udoskonalono i spopularyzowano metodę napromieniania śródtkankowego, umożliwiającą zwiększenie dawki promieniowania docierającej do stercza i ograniczenie napromienienia tkanek sąsiadujących ze sterczem. Istnieją dwa rodzaje brachyterapii. Brachyterapia z użyciem dużych dawek (HDR – *high dose rate*) polega na wprowadzeniu źródła radioaktywnego do gruczołu krokowego na czas bardzo krótki. Ródnem wykorzystywanym najczęściej jest iryd-92 (Ir-92). Brachyterapię HDR łączy się zwykle z napromienianiem od zewnątrz: w pierwszej kolejności stosuje się napromienianie od zewnątrz przez kilka tygodni, po nim dwukrotnie wprowadza się do stercza igły z Ir-92 w odstępach dwutygodniowych, a po upływie kolejnych dwóch tygodni ponownie napromienia się stercz od zewnątrz [39]. Wyniki takiego leczenia wydają się podobne do wyników prostatektomii radykalnej i lepsze od wyników konwencjonalnej radioterapii z pól zewnętrznymi. Jednakże podstawę tych opinii stanowią wyłącznie obserwacje krótkoterminowe [39, 40]. Częstość występowania powikłań po brachyterapii i radioterapii od zewnątrz, zwłaszcza zapalenia prostnicy (*proctitis*), jest większa niż po samej brachyterapii, dlatego uznano, że brachyterapię wraz z radioterapią od zewnątrz najlepiej jest stosować u chorych na CaP T3 [41].

Brachyterapia z użyciem małych dawek (LDR – *low dose rate*), wykonywana w czasie jednego zabiegu, jest wygodniejsza. Ródnem promieniowania umieszcza się na stałe w gruczole krokowym. Najczęściej jest nim pallad-103 (Pd-103) lub jod-125 (J-125). Czas połowicznego rozpadu Pd-103 wynosi 17 dni, a J-125 – 60 dni. Promieniowanie utrzymuje się zatem przez 3 do 10 miesięcy, zależnie od rodzaju izotopu. Implantacji ziaren (*seeds*) radioaktywnych dokonuje się pod kontrolą ultrasonografii. Zabieg trwa około 1–2 godzin i można go przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych.

Nasilenie objawów niepożądanych ze strony cewki może być znaczne (włączywszy ostre zatrzymanie moczu), jednak powikłania odległe występują rzadko: do nietrzymania moczu dochodzi u < 1–2% chorych, do zapalenia zaś prostaty – u 1–2% chorych [42]. Należy podkreślić, że chorzy, uprzednio poddani przezcewkowej elektroresekcji stercza, nie są dobrymi kandydatami do brachyterapii LDR, ryzyko bowiem wystąpienia nietrzymania moczu po brachyterapii jest u nich zwiększone. Odsetek chorych, u których dochodzi do zaburzeń wzrodu prącia, ocenia się na około 25%. Jednakże częstość występowania tego powikłania może zależeć od wieku chorych [43]. Odsetek chorych, u których nie stwierdza się wznowy biochemicznej w okresie 9 lat od brachyterapii LDR z użyciem Pd-103, wynosi 83,5% [44]. Brachyterapię LDR jako jedyną metodę leczenia zaleca się u chorych na CaP T1c-T2a o złośliwości w skali Gleasona < 3+4, u których stężenie PSA nie sięga 10 ng/ml [45].

ASTRO/EAU/EORTC zaproponowały kryteria doboru chorych (tabela 12) oraz przeciwwskazania (tabela 13) do brachyterapii z powodu raka stercza.

**Tabela 12: Kryteria doboru chorych do brachyterapii z powodu raka stercza**

	Brachyterapia jest		
	zalecana skuteczność duża	metodą do rozważenia skuteczność słaba	metodą pozostającą w fazie badań skuteczność zła
Stężenie PSA (ng/ml)	< 10	10–20	> 20
Złośliwość wg skali Gleasona	5–6	7	8–10
Stopień zaawansowania (stage)	T1c–T2c	T2b–T2c	T3
Nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (I-PSS)	0–8	9–19	> 20
Objętość stercza (g)	< 40	40–60	> 60
Qmax (ml/s)	> 15	10–15	< 10
Objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji (cm <sup>3</sup> )			> 200
Przebyta TURP			+

**Tabela 13: Przeciwwskazania do brachyterapii z powodu raka stercza**

Przeciwwskazanie
• czas spodziewanego przeżycia naturalnego < 5 lat
• istnienie przerzutów
• przebyta TURP <sup>1</sup> i utrzymywanie się ubytku w obrębie stercza
• zaburzenia hemostazy
• objętość stercza > 50 cm <sup>3</sup> [46]

<sup>1</sup> TURP = przezcewkowa elektroresekcja stercza.

Brachyterapia jest obecnie metodą dostępną – można ją uznać za sposób radykalnego leczenia CaP u odpowiednio dobranych chorych. Niemniej ostateczną opinię na temat tej metody będzie można sformułować po przeprowadzeniu dalszych badań, dotychczasowe obserwacje bowiem są jeszcze zbyt skromne oraz brakuje badań porównawczych [47, 48].

## 8.5 Piśmiennictwo

1. Leibel SA, Hanks GE, Kramer S. Patterns of care outcome studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:401-409.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6706734&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6706734&dopt=Abstract)
2. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1299-1305.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3198435&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3198435&dopt=Abstract)
3. Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, Corn B, Shipley WU, Lee WR. Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol* 1994;152:1775-1780.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523724&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523724&dopt=Abstract)
4. Fowler JE Jr, Braswell NT, Pandey P, Seaver L. Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center. *J Urol* 1995;153:1026-1031.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7853550&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7853550&dopt=Abstract)
5. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:287-292.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7751173&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7751173&dopt=Abstract)

6. Perez CA. Carcinoma of the prostate: a model for management under impending health care system reform. 1994 RSNA annual oration in radiation oncology. *Radiology* 1995;196:309-322.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7617839&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7617839&dopt=Abstract)
7. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;23:307-316.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7538499&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7538499&dopt=Abstract)
8. Hahn P, Baral E, Cheang M, Math MC, Kostyra J, Roelss R. Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma: 1967-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:41-47.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12118564&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12118564&dopt=Abstract)
9. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997;79:1370-1380.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9083160&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9083160&dopt=Abstract)
10. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy for stage T1/T2 prostate cancer: how does it stack up? *Urology* 1998;51:258-264.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9495708&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9495708&dopt=Abstract)
11. Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ. Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1208-1217.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1378886&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1378886&dopt=Abstract)
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D. A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:473-477.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7538502&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7538502&dopt=Abstract)
13. Roach M III, Burton E, Kroll S, Bevins S, Ryu JK, Holland JM, Hunter DC, Rosenthal S, Margolis LW, Phillips TL. 501 men irradiated for clinically localized prostate cancer (1987-1995): preliminary analysis of the experience at UCSF and affiliated facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:248. (Abstract)
14. Zagars GK. The prognostic significance of a single serum prostate-specific antigen value beyond six months after radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:39-44.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7690017&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7690017&dopt=Abstract)
15. Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:279-287.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523340&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523340&dopt=Abstract)
16. Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmuchowski CF, Stromberg JS, Martinez AA. The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:267-272.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9607340&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9607340&dopt=Abstract)
17. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. *J Urol* 2002;168:1419-1422.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12352408&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12352408&dopt=Abstract)
18. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses (> or = 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:567-574.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10701735&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10701735&dopt=Abstract)
19. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation therapy of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;7:47-60.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3173503&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3173503&dopt=Abstract)
20. Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks Z, Lee WR. Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993;72:3156-3173.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7694785&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7694785&dopt=Abstract)
21. Arcangeli G, Micheli A, Verna L, Saracino B, Arcangeli G, Giovinazzo G, D'Angelo L, Pansadoro V, Sternberg CN. Prognostic impact of transurethral resection on patients irradiated for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1995;35:123-128.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7569020&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7569020&dopt=Abstract)
22. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1085-1091.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3133327&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3133327&dopt=Abstract)
23. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candab B, Fortin A, Labrie F. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9069293&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9069293&dopt=Abstract)
24. 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 Radiation Oncology Biol Phys* 2001;49:937-946.
  25. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton CA, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
  26. Hanks GE, Lu JD, Machtay M, Venkatesan VM, Pinover WH, Byhardt RW, Rosenthal SA. RTOG protocol 92-02: a phase III trial of the use of long-term total androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* 2000;48(Suppl 3):112.
  27. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, 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;360:103-106.
  28. Zelefsky MJ, Lyass O, Fuks Z, Wolfe T, Burman C, Ling CC, Leibel SA. Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3380-3385.
  29. Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA < 10 ng/mL treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1087-1092.
  30. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-272.
  31. Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, Lee WR, Epstein BE, Coia LR. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:543-550.
  32. Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Hanks GE. The treatment of nonpalpable PSA-detected adenocarcinoma of the prostate with 3-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:519-523.
  33. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001;51:1200-1208.
  34. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatraman 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;41:491-500.
  35. Zietman AL. Locally advanced or recurrent prostate cancer. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ and Miles BJ et al. (eds). Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, pp. 782-790.
  36. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:37-43.
  37. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Formenti S, Baert L, Streeter O, Skinner DG. Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathologic stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:139-147.
  38. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Strup SE, Mulholland SG, Dicker AP, Petersen RO, Newschaffer CJ. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:53-58.
  39. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, Sernbo G, Wallgren A, Mercke C. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997;44:237-244.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9380822&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9380822&dopt=Abstract)
40. Khan K, Thompson W, Bush S, Stidley C. Transperineal percutaneous iridium-192 interstitial template implant of the prostate: results and complications in 321 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:935-939.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1555985&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1555985&dopt=Abstract)
41. Kovacs G, Galalae R, Loch T, Bertermann H, Kohr P, Schneider R, Kimming B. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175 (Suppl 2):87-88.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10394408&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10394408&dopt=Abstract)
42. Blasko J, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol Clin North Am* 1996;23:633-650.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8948417&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8948417&dopt=Abstract)
43. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, Landin K, Cavanagh W. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:442-453.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9241078&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9241078&dopt=Abstract)
44. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:839-850.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10705004&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10705004&dopt=Abstract)
45. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789-799.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10386635&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10386635&dopt=Abstract)
46. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321.
47. Peneau M. [Interstitial radiotherapy and prostate cancer. Analysis of the literature. Subcommittee of Prostate Cancer of CCAFU.] *Prog Urol* 1999;9:440-451. [French]
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10434315&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10434315&dopt=Abstract)
48. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M; Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ* 2001;164:975-981.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11314451&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11314451&dopt=Abstract)

## 9. LECZENIE: HORMONALNE (Z WYŁĄCZENIEM ANTYANDROGENÓW)

### Definicja

Obecność testosteronu jest niezbędna do rozwoju raka stercza. Dlatego każdy rodzaj leczenia, które prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy lub w obrębie gruczołu krokowego, określa się mianem leczenia hormonalnego. Do głównych rodzajów hormonoterapii zalicza się wytrzebiecie chirurgiczne oraz podawanie estrogenów, analogów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący – LHRH (LHRHa – lutening hormone releasing hormone analogues) i antyandrogenów.

### Wskazania

Leczenie hormonalne jest wskazane u chorych na CaP zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego z przerzutami.

### Możliwość rozważenia leczenia hormonalnego (opcja)

Leczenie hormonalne może być alternatywnym postępowaniem u chorych na „objawowego” raka ograniczonego do stercza, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia radykalnego. Poniżej przedstawiono możliwość zastosowania leczenia hormonalnego w przypadku różnych stopni zaawansowania choroby:

- T1a: brak możliwości leczenia hormonalnego,
- T1b-T2: chorzy z objawami choroby nie zakwalifikowani do leczenia radykalnego,
- T3-T4: chorzy z objawowym rakiem zaawansowanym,
- N+/M+: leczenie standardowe.

W roku 1941 Huggins i Hodges [1] opisali korzystny wpływ orchiektomii i podawania estrogenów na progresję CaP z przerzutami. Przedstawili też, jako pierwsi, niezbité dowody wpływu zmniejszenia stężenia androgenów na przebieg CaP.

### 9.1 Podstawy hormonalnego leczenia CaP

Testosteron nie jest wprawdzie czynnikiem wywołującym CaP, jednak jest on hormonem zasadniczo wpływającym na rozwój tego nowotworu [2] [2]. Głównym źródłem hormonów androgenowych, warunkujących rozwój CaP, są jądra; około 5% androgenów znajdujących się we krwi pochodzi z nadnerczy – są nimi androstendion i dihydroepiandrosteron.

Mianem leczenia hormonalnego określa się leczenie, które prowadzi do zmiany stężenia testosteronu we krwi [3]. Pierwszymi – historycznie rzecz ujmując – metodami leczenia hormonalnego, mającymi na celu ograniczenie oddziaływania testosteronu na stercz, były: obustronne wycięcie jąder (orchiektomia) lub/i stosowanie DES (dietylostilbestrol) [1, 4, 5]. Wprawdzie leczenie hormonalne nie może doprowadzić do „wyleczenia” PCA, jednak jest ono w stanie spowodować gwałtowne zmniejszenie masy guza i przerzutów oraz spowolnienie rozwoju raka. Mediana czasu przeżycia bez progresji chorych, u których wyeliminowano androgeny – chirurgicznie lub farmakologicznie – wynosi 12–33 miesiące, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na CaP z przerzutami do kości, poddanych takiemu leczeniu, wynosi 23–37 miesięcy [6].

Z czasem jednak CaP u większości chorych staje się oporny na leczenie hormonalne, mimo że mechanizm powstania tej oporności nie jest całkiem jasny. Cała populacja komórek CaP składa się z komórek androgeno-zależnych (obecność dihydrotestosteronu [DHT] jest tym komórkom niezbędna do wzrostu i zachowania żywotności) oraz z komórek androgeno-niezależnych (nie wymagających DHT do utrzymania żywotności). Leczenie hormonalne wpływa supresyjnie na komórki androgeno-zależne, ale w czasie jego stosowania komórki androgeno-niezależne stale się mnożą i zachowują oporność w stosunku do zaprogramowanej śmierci (apoptoza) do czasu uzyskania przez nie dominacji. Najnowsze dane wskazują, że rozwój oporności na leczenie hormonalne jest zależny od mutacji receptora androgenowego. Rozwój oporności wydaje się nieuchronny u chorych na zaawansowanego CaP i dlatego leczenie hormonalne uznaje się raczej za „paliatywne” niż za postępowanie prowadzące do wyleczenia. Koncepcje te podlegają jednak stałym udoskonaleniom. Jedną z nich zakłada zastosowanie przerywanej blokady androgenowej i ma na celu utrzymanie wrażliwości komórek raka na androgeny dzięki stosowaniu regularnych przerw w leczeniu (powodującym zahamowanie wzrostu guza) i ponownym jego podjęciu w czasie, w którym stężenie PSA wzrasta do poziomu sprzed leczenia. Wstępne dane wskazują, że przerywana blokada androgenowa jest metodą dającą się stosować i mogącą się przyczynić do poprawy jakości życia chorych na raka hormono-wrażliwego. W toku są randomizowane badania kliniczne, mające na celu ocenę wpływu tego rodzaju leczenia na przeżycie [7].

## 9.2 Główne sposoby hormonalnego leczenia CaP

Leczenie hormonalne od dawna uznaje się za standardowy sposób leczenia chorych na CaP z przerzutami, jednak nadal budzi ona kontrowersje i wątpliwości. Na przykład:

- Kiedy należy rozpocząć leczenie?
- Jaki rodzaj leczenia należy zastosować i dlaczego?

Istnieją coraz mocniejsze dowody, że wczesne podjęcie leczenia hormonalnego chorych na CaP z przerzutami może być bardziej korzystne niż leczenie odroczone [8–10].

### 9.2.1 Wytrzebiecie chirurgiczne

Złotym standardem leczenia, z którym należy porównywać każdy inny rodzaj terapii, jest obustronna orchiektomia, czyli wytrzebiecie (kastacja) chirurgiczne. Pozwala ono bezpośrednio wyeliminować z krążenia większość testosteronu, co nadal ma kluczowe znaczenie u chorych na CaP z przerzutami.

Wytrzebiecie chirurgiczne prowadzi do znamienego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Jednak po operacji utrzymuje się bardzo małe stężenie testosteronu (stężenie „kastacyjne”). Po orchiektomii gruczoł krokowy ulega zmniejszeniu (atrofia), jego czynność ustaje, a zależna od androgenów część CaP zmniejsza się lub nawet ulega zanikowi. Zabieg chirurgiczny jest dobrze tolerowany przez prawie wszystkich chorych i może być z powodzeniem wykonany w znieczuleniu miejscowym. Korzystnej odpowiedzi na leczenie można się spodziewać u około 80% chorych, a średni czas skuteczności leczenia tą metodą wynosi około 2,5 roku [7]. Badania przeprowadzone dawniej wskazują, że wyniki orchiektomii są nieco gorsze od wyników leczenia estrogenami [8], jednak różnicy tej nie potwierdzono na podstawie innych badań, niemniej obustronną orchiektomię uznaje się za złoty standard [9]. Należy jednak mieć świadomość i respektować to, że niektórzy mężczyźni nie akceptują wytrzebiecia chirurgicznego, uznając je za formę pozbawienia męskości.

Istnieją też inne powody gwałtownego ograniczenia stosowania orchiektomii obustronnej: rozwój metod leczenia hormonalnego oraz zmniejszanie się częstości występowania CaP w ostatnich latach, połączone ze zmniejszeniem się liczby chorych, u których w momencie rozpoznania CaP stwierdza się znaczne zaawansowanie nowotworu; tym samym zwiększa się liczba chorych na raka o mniejszym zaawansowaniu [10].

### 9.2.2 Estrogeny

Działanie estrogenów polega głównie na aktywacji pętli sprzężenia zwrotnego w osi przysadkowo-gonadalnej. Naśladują one testosteron w pętli sprzężenia zwrotnego, dzięki czemu hamują wydzielanie hormonu lutemizującego (LH) i folikulotropowego (FSH), co skutkuje zahamowaniem produkcji testosteronu. Wynikiem jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia „kastacyjnego”. Bezpośredni wpływ estrogenów na jądra może także przyczynić się do zmniejszenia syntezy androgenów.

Estrogenem stosowanym najczęściej jest DES. Zastosowanie go w dawce terapeutycznej 5 mg/dobę powoduje wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego [7, 11, 12]. Stosowanie dawki 1 mg/dobę przyczynia się do zmniejszenia tego ryzyka, ale stężenie testosteronu w surowicy nie spada do stężenia „kastacyjnego” [13]. Ponadto stężenie testosteronu często zaczyna zwiększać się po 6–12 miesiącach leczenia. Stosowanie DES w dawce



3 mg/dobę zapewnia większą skuteczność; niemniej ryzyko działań niepożądanych też jest większe. Zastosowanie DES nie jest jednak wyborem zadowalającym, ze względu na liczne działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, szczególnie w populacji starszych mężczyzn obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi [14].

Teoretycznie, proagregacyjnemu działaniu DES można przeciwdziałać stosując codziennie kwas acetylosalicylowy. Nie istnieją jednak badania kliniczne potwierdzające praktyczne znaczenie tego postępowania.

W randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych przez: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) [7, 11], Leuprolide Study Group [12] i EORTC Urological Group [15, 16], porównano niekorzystne działanie DES i innych leków hormonalnych na układ sercowo-naczyniowy. Nasilenie i częstość działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w przypadku stosowania DES były większe niż w przypadku stosowania innych leków hormonalnych nie zawierających estrogenów. Opublikowano obszerny przegląd danych dotyczących toksycznego działania estrogenów [20].

W ostatnich badaniach podjęto próbę parenteralnego podawania estrogenów w celu zminimalizowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Badacze z Finnprostate Group porównali skuteczność kliniczną oraz powikłania ze strony układu krążenia po orchiektomii oraz po zastosowaniu fosforanu poliestradiolu (PEP) u chorych na zaawansowanego raka stercza. Skuteczność PEP podawanego parenteralnie okazała się podobna do skuteczności orchiektomii, jednak w grupie przyjmującej estrogen częściej obserwowano działania niepożądane ze strony układu krążenia [21]. Inne wyniki uzyskała grupa badaczy z Swedish Karolinska Institute, którzy także leczenie z użyciem PEP porównywali z orchiektomią i nie stwierdzili zwiększenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych w grupie leczonych PEP [22]. Codzienne podawanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce, w celu uniknięcia tych powikłań, pozostaje zatem przedmiotem dyskusji. Za profilaktycznym podawaniem kwasu acetylosalicylowego przemawiają wyniki badań grupy Antiplatelet Trialists' Collaboration [23–25], według których u chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym znacznie zmniejsza się częstość występowania zawału serca, udaru mózgu, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Ponadto wydaje się, że estrogeny, w przeciwieństwie do orchiektomii lub leczenia analogami LHRH, chronią chorych na CaP przed wystąpieniem osteoporozy. Dla oceny przyszłej roli estrogenów w leczeniu zaawansowanego raka stercza niezbędne są dalsze badania [26].

Niemniej leczenie z użyciem DES nadal zachowuje kilka cech korzystnych, jest bowiem tanie, rzadziej wywołuje działania naczynioruchowe powodujące uderzenia gorąca (*hot flushes*) oraz jest skuteczne. Dlatego próbuje się je utrzymać, uzupełniając je innymi lekami w celu zmniejszenia związanego z nim ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Wyniki stosowania DES w połączeniu z aspiryną i warfaryną w małej dawce nie są zachęcające, świadczą bowiem, że działania niepożądane ze strony układu krążenia występują u około 10% chorych. Dane dostępne obecnie nie świadczą zatem, że leczenie z użyciem DES i antykoagulantem można by uznać za postępowanie standardowe, gdyż stwarza ono nie dające się zaakceptować ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych [17].

Podsumowując, stosowanie DES jest klasycznym sposobem leczenia hormonalnego. Jego skuteczność, wykazana przed wielu laty, została ostatnio potwierdzona na podstawie meta-analizy dotyczącej leczenia hormonalnego CaP [18]. Znaczące ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, występujące nawet jeśli DES stosuje się w mniejszych dawkach, ma nadal znaczenie istotne. Zarówno z tego powodu, jak i z powodu wprowadzenia leczenia z użyciem agonistów LHRH oraz antyandrogenów stosowanych doustnie, rola DES w leczeniu CaP jest obecnie niewielka.

### 9.2.3 Analogi LHRH

Ostatnio zaleca się stosowanie analogów LHRH do leczenia zaawansowanego raka stercza. Wykazano, że skuteczność leczenia takimi analogami LHRH jak leuprolid, goserelina i busarelina jest zbliżona do skuteczności DES, jednak stosowanie analogów LHRH nie jest obciążone ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Budowa chemiczna analogów LHRH jest podobna do budowy LHRH, uwalnianego przez podwzgórze i biorącego udział w pętli sprzężenia zwrotnego, dzięki której jest pobudzana i kontrolowana produkcja testosteronu w jądrach. Podanie analogu LHRH powoduje wstępny wzrost uwalniania LH i FSH z przysadki, czego następstwem jest nagły przejściowy (3–5 dni) wzrost produkcji testosteronu przez komórki Leydiga. Wyrzut LH i FSH stanowi przyczynę regulacyjnego zmniejszenia liczby receptorów gonadotropinowych w jądrach. Dzięki przewlekłemu podawaniu analogu LHRH można osiągnąć obniżenie (*down-regulation*) liczby receptorów w przysadce, co z kolei hamuje wydzielanie LH i FSH z przysadki. Produkcja testosteronu w jądrach zmniejsza się aż do osiągnięcia poziomu „kastracyjnego”, co następuje zazwyczaj w ciągu 21–28 dni [12, 19]. Jednak stężenie testosteronu w surowicy u 5–13% chorych leczonych z użyciem agonistów LHRH nie zmniejsza się do poziomu „kastracyjnego” [20].

Na podstawie meta-analizy przeprowadzonej ostatnio, w której oceniono skuteczność leczenia hormonalnego, polegającego na orchiektomii lub stosowaniu agonisty LHRH (LHRHa), wykazano że leczenie z użyciem LHRHa jest tak samo skuteczne jak orchiektomia oraz że skuteczność różnych agonistów LHRH jest jednakowa [18].

Stosowanie LHRHa stało się zasadniczą metodą ablacji androgenów w przypadku zaawansowanego CaP, wielu chorych bowiem akceptuje ją chętniej niż orchiektomię. Ponadto nie jest ona obciążona ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, które występuje podczas leczenia z użyciem DES. Niemniej LHRHa mogą wywoływać kilka działań niekorzystnych, ponieważ zanim doprowadzą do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy, powodują wzrost stężenia tego hormonu w czasie kilku pierwszych tygodni ich stosowania.

Częstość występowania zjawiska określanego mianem *flare up phenomenon* u chorych na CaP z przerzutami do kości sięga 10% [21]. Polega ono na wystąpieniu bólów kości, ucisku rdzenia kręgowego i/lub przeszkody podpęcherzowej, a także powikłań ze strony układu krążenia, związanych ze zwiększeniem krzepliwości krwi. Jednoczesne stosowanie

leczenia antyandrogenem zmniejsza, ale nie eliminuje zjawiska *flare up* u chorych, u których ryzyko jego wystąpienia jest duże. Uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści, zaleca się łączne stosowanie LHRHa i antyandrogenu w pierwszym miesiącu leczenia z użyciem LHRHa, zwłaszcza u chorych z „objawowymi” przerzutami do kości. U chorych, u których występuje ryzyko ucisku rdzenia kręgowego, należy rozważyć inne sposoby ablacji testosteronu, takie jak orchiektomia lub leczenie z użyciem antagonistów LHRH [22].

Prospektywne randomizowane badania kliniczne porównujące różne rodzaje leczenia hormonalnego podsumowano w tabeli [28–31].

Tabela: Prospektywne randomizowane badania kliniczne, porównujące różne rodzaje leczenia hormonalnego

Schemat badania	Liczba chorych	Czas obserwacji (średnia)	Czas przeżycia bez progresji choroby (średnia)	Przeżycie
Orchiektomia vs goserelina [28]	144 148	24 miesiące	40 tygodni 27 tygodni NS	104 tygodnie 115 tygodni NS
Orchiektomia vs estrogeny [29]	76 74	96 miesięcy	49% 65% po 5 latach p = 0,04	47% 51% NS
Orchiektomia vs estrogeny [30]	131 146	> 60 miesięcy	54% 68% po 5 latach p = 0,06	34% 31% NS
Goserelina vs dietylostilbesterol [31]	124 126	43 miesiące	14,5 miesięcy 11,4 miesięcy p = 0,06	27,4 miesięcy 27,7 miesięcy NS

NS = nie znamienne statystycznie

#### 9.2.4 Antagoniści LHRH

Antagoniści LHRH, nowe leki mające na celu obniżenie stężenia testosteronu, są bezpośrednimi antagonistami receptora dla LHRH i natychmiast hamują wydzielanie gonadotropin, nie wywołując stymulacji receptorów LHRH w początkowym okresie ich stosowania. Odpowiedź fizjologiczna po podaniu antagonisty LHRH polega na gwałtownym zmniejszeniu wydzielania LH, FSH oraz testosteronu bez zjawiska *flare-up* [23, 24]. Działania niepożądane, zależne od histaminy, mają marginalne znaczenie kliniczne. Próby kliniczne, w których badano postaci *depot* antagonistów LHRH, wykazały, że stosowanie tych leków najpewniej nie stwarza niebezpieczeństwa *flare-up phenomenon* [25, 26].

Przed wprowadzeniem tych leków do powszechnego użycia należy przeprowadzić następne badania [27].

#### 9.2.5 Leczenie hormonalne wczesne lub opóźnione

Czas, w którym należy rozpocząć leczenie hormonalne chorych na zaawansowanego CaP, nadal budzi kontrowersje [28]. Dane uzyskane przez VACURG [7] świadczą, że zastosowanie hormonoterapii bezpośrednio po rozpoznaniu raka jest pod względem czasu do wystąpienia progresji oraz przeżycia swoistego dla choroby korzystniejsze od leczenia opóźnionego, niemniej dane te również świadczą na rzecz leczenia opóźnionego [29].

Chorych na CaP z przerzutami można podzielić na trzy grupy. Obecnie większość chorych z przerzutami stanowią chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych (grupa I). Do drugiej grupy zalicza się chorych, u których stężenie PSA jest duże oraz występują „bezobjawowe”, przypadkowo rozpoznane przerzuty do kości lub tkanek miękkich. Trzecia grupa obejmuje chorych z przerzutami bolesnymi – chorzy ci poprzednio stanowili około połowy chorych na CaP z przerzutami [30]. Stosowanie wczesnego leczenia hormonalnego chorych zaliczanych do grup II i III nie budzi większych wątpliwości. Nadal jednak nie ma odpowiedzi na pytanie, czy w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych bądź niebolesnych przerzutów do kości lub tkanek miękkich należy rozpocząć leczenie bez zwłoki i zaakceptować działania niepożądane, związane z długotrwałą hormonoterapią [31].

Dane pochodzące z MRC [32, 33], EORTC Urological Group [15, 34, 35] oraz Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [36] wskazują, że przeżycie i dobrostan chorych na zaawansowanego CaP powinny być znacznie lepsze, jeśli leczenie hormonalne podejmuje się bez zwłoki, niż jeśli stosuje się je z opóźnieniem. Na podstawie wielu badań stwierdzono, że leczenie natychmiastowe chorych na CaP z przerzutami do węzłów chłonnych zapewnia korzyść pod względem przeżycia wolnego od progresji. Jedno badanie wykazało korzyść pod względem przeżycia ogólnego [37]. Wyniki wszystkich badań nad leczeniem hormonalnym chorych z przerzutami „bezobjawowymi” lub „objawowymi” świadczą, że zastosowanie leczenia bezpośrednio po rozpoznaniu CaP pozwala uniknąć poważnych powikłań choroby. Współczesne leczenie hormonalne, dzięki możliwości stosowania antyandrogenów nowej generacji oraz różnych modyfikacji hormonoterapii, a także inhibitorów alfa-reduktazy, powoduje znacznie mniej działań niepożądanych i jest lepiej tolerowane przez długi czas niż hormonoterapia stosowana w przeszłości. Celem wczesnego leczenia

hormonalnego jest dążenie do poprawy jakości życia chorych na CaP z przerzutami, czyli chorych, u których nie można uzyskać przedłużenia życia. Jednak chorych tych trzeba silnie zachęcać, aby zdecydowali się uczestniczyć w badaniach klinicznych mających na celu rozstrzygnięcie kwestii dotyczącej wczesnego lub opóźnionego leczenia hormonalnego [28].

#### 9.2.6 Przerzywana blokada androgenowa

U chorych, poddanych nieprzerwanej blokadzie androgenowej, zwykle dochodzi do progresji CaP i do zgonu wskutek uniezależnienia się raka od androgenów. Badania doświadczalne oraz badania przedkliniczne świadczą, że przerzywana blokada androgenowa (IAB – *intermittent androgen blockade*), prowadzona z użyciem analogów LHRH, może być alternatywą blokady stosowanej ciągle. Wydaje się, że przerwywanie blokady androgenowej, stwarzające warunki do okresowego wydzielania testosteronu przez jądra, pozwala na powrót apoptozy i tym samym przyczynia się do spowolnienia progresji raka do fazy androgeno-niezależności [38, 39]. Na podstawie badań fazy II wykazano, że stosowanie IAB jest możliwe, jednak z powodu małej siły statystycznej tych badań nie udowodniono, że IAB jest tak samo skuteczna jak leczenie stosowane nieprzerwanie [40]. Mimo braku danych, IAB jest obecnie szeroko stosowana u chorych na CaP. Wydaje się, że IAB powinna być lepiej tolerowaną i tańszą metodą hormonalnego leczenia mężczyzn młodszych, którzy będą najpewniej wymagali hormonoterapii przez wiele lat.

Przed podjęciem IAB konieczne trzeba chorym wyjaśnić, że wobec braku wystarczającej liczby danych, świadczących o długoterminowej skuteczności tej metody, ma ona raczej charakter eksperymentalny i nie jest standardowym sposobem blokady androgenowej. Fakt poinformowania chorego i zrozumienia przezeń istoty IAB trzeba odnotować w dokumentacji choroby. Obecnie prowadzi się badania III fazy, mające na celu zgromadzenie danych umożliwiających porównanie skuteczności IAB ze skutecznością hormonoterapii standardowej. Do czasu uzyskania wyników tych badań, IAB pozostanie eksperymentalnym sposobem leczenia [39, 41].

### 9.3 Inne rodzaje leczenia hormonalnego

Inne metody stosowano również jako leczenie pierwszej lub drugiej linii u chorych na CaP z przerzutami, jednak nie uznaje się ich za postępowanie pierwszej linii w ramach leczenia standardowego.

#### 9.3.1 Estramustyna

Cząsteczka estramustyny zawiera estradiol oraz chlorowodorek chlormetyny (*nitrogen mustard*). Lek ten wywiera działanie zarówno estrogenowe, jak i cytotoksyczne. Ma zastosowanie głównie do leczenia drugiej lub trzeciej linii chorych na hormono-opornego CaP (HRCaP – *hormone-refractory cancer of the prostate*). Wywierane przezeń działania niepożądane są takie, jak działania niepożądane estrogenów [42], a ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego jest znaczne [34]. Podjęto próbę zastosowania estramustyny w ramach adjuwantowego leczenia po orchiektomii i wykazano, że może być skuteczna u młodszych chorych z przerzutami do kości [32]. Stwierdzono, że łączne stosowanie estramustyny i chemioterapii cytotoksycznej (np. winblastyny) u chorych na HRCaP jest skuteczne. Leczenie estramustyną i nowymi chemioterapeutykami (np. mitoksantronem, taksanami) wykazało znaczną skuteczność, co spowodowało ponowne zainteresowanie stosowaniem chemioterapii u chorych na HRCaP [43, 44].

#### 9.3.2 Gestageny

Wykorzystuje się je do leczenia CaP, ponieważ hamują dehydrogenazę i izomerazę, enzymy niezbędne do metabolizmu steroidów. Mają właściwości antygonadotropowe, dzięki czemu hamują wydzielanie LH i FSH. Ponadto konkurują z testosteronem w komórkach docelowych jako substrat dla 5 $\alpha$ -reduktazy. Octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu stosowano w badaniach klinicznych III fazy, wydaje się jednak, że są one mniej skuteczne niż DES lub antyandrogeny [16].

#### 9.3.3 Ketokonazol

Jest to lek przeciwgrzybiczy, który w większych dawkach zaburza proces syntezy androgenów. Wykorzystywano go w badaniach chorych na CaP [35], jednak działania niepożądane są znaczne i konieczne jest uważne monitorowanie czynności nadnerczy oraz wątroby [45]. Ketokonazol można stosować jedynie łącznie z hydrokortyzonem, podawanym w celu wyrównania niewydolności nadnerczy.

#### 9.3.4 Aminoglutetymid

Farmakologiczną ablację nadnerczy można osiągnąć stosując aminoglutetymid. Hamując aktywność desmolazy i niszcząc cytochrom P450, blokuje on syntezę androgenów. Działania niepożądane są poważne. Leczenie aminoglutetymidem trzeba uzupełnić podawaniem kortyzolu, aby zahamować uwalnianie hormonów adrenokortykotropowych (ACTH – *adrenocorticotropin*), spowodowane mechanizmem sprzężenia zwrotnego [46].

### 9.4 Działania niepożądane leczenia hormonalnego

Głównym działaniem niepożądanym każdego sposobu leczenia, który prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu, jest utrata libido i impotencja. Mogą także wystąpić, z różnym nasileniem, uderzenia gorąca, zmiany owłosienia ciała i jego osłabienie oraz tkliwość gruczołów piersiowych. Uderzenia gorąca występują częściej u chorych przyjmujących analogi LHRH oraz u chorych poddanych obustronnej orchiektomii. Niepożądane działania leczenia hormonalnego są podsumowane w tabeli 14.

Należy pamiętać, że u chorych z wodonerczem lub przerzutami do kości często dochodzi do progresji przerzutów na początku leczenia agonistą LHRH. Dlatego, w celu zapobieżenia temu zjawisku, zaleca się stosowanie antyandrogeny.

**Tabela 14: Powikłania leczenia hormonalnego raka stercza. Opracowano na podstawie Catalona, 1994 [45]**

Leczenie	Powikłania (częstość występowania)	Uwagi
Orchiektomia	Uderzenia gorąca	Leczenie uderzeń gorąca przy użyciu
	Zmniejszenie libido i zaburzenia wzdru	klonidyny lub octanu megestrolu
	Ginekomastia	
	Zakażenie rany (1–3%)	
Dietylstilbesterol	Ginekomastia	Możliwość zapobieżenia ginekomastii
	Zakrzepica i zatorowość	dzięki napromienianiu gruczołów piersiowych
	Retencja płynów	przed rozpoczęciem leczenia
	Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego	
Analogi LHRH	Zmniejszenie libido i zaburzenia wzdru	Wyeliminowanie <i>flare-up phenomenon</i> przez zastosowanie antyandrogeny
Gestageny	Retencja płynów	Działania niepożądane ze strony układu
	Spływanie oddechu	sercowo-naczyniowego o nasileniu
	Ginekomastia	mniejszym niż w przypadku estrogenów
	Zakrzepica i zatorowość	
Ketokonazol	Nudności	Hamują produkcję steroidów w nadnerczach;
Aminoglutetymid	Hepatotoksyczność	niezbędna substytucja kortyzonu
Estramustyna	Ginekomastia (8-10%)	Upośledza czynność wrzeciona mitotycznego
	Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego	Możliwość zapobieżenia ginekomastii dzięki napromienianiu gruczołów piersiowych przed rozpoczęciem leczenia

## 9.5 Piśmiennictwo

- 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. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
- Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin N Am* 1975;2:125-140. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=48206&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=48206&dopt=Abstract)
- Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis and measurement. *Ann Intern Med* 1993;118:804-818. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7682387&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7682387&dopt=Abstract)
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-223.
- Huggins C, Scott WW, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. III. The effect of fever, of desoxycortisone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1941;46:997-1006.
- Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72(12 Suppl):3888-3895. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8252511&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8252511&dopt=Abstract)
- The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:1011-1017. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6022476&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6022476&dopt=Abstract)
- Emmett LF, Greene LF, Papantoniou A. Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland. 10 year survival studies. *J Urol* 1960;83:471-484.
- Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu TM, deKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Loening SA, McKiel CF, McLeod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH, Soloway MS. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264-1272. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6337697&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6337697&dopt=Abstract)
- Melton LJ 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1199-1203. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11761500&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11761500&dopt=Abstract)
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;7:165-170. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3050535&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3050535&dopt=Abstract)
- Garnick MB, Glode LM for the Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1986;311:1281-1286.

13. Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, Fergusson JD. Plasma testosterone: an accurate monitor of hormonal treatment in prostatic cancer. *Br J Urol* 1973;45:668-677.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4359746&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4359746&dopt=Abstract)
14. Blyth B, McRae CU, Espiner EA, Nicholls MG, Conaglen JV, Gilchrist N. Effect of stilbestrol on sodium balance, cardiac state and renin-angiotensin-aldosterone activity in prostatic carcinoma. *Br Med J* 1985;291:1461-1464.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3933710&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3933710&dopt=Abstract)
15. De Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suci S and members of the EORTC-GU group. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986;135:303-307.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2935644&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2935644&dopt=Abstract)
16. 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 on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136:624-631.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2942707&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2942707&dopt=Abstract)
17. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):108-113.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11502463&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502463&dopt=Abstract)
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;132:566-577.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10744594&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10744594&dopt=Abstract)
19. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouquet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R, et al. 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;321:413-418.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2503723&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2503723&dopt=Abstract)
20. 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;164:726-729.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10953134&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10953134&dopt=Abstract)
21. Mahler C. Is disease flare a problem? *Cancer* 1993;72(12 Suppl):3799-3802.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8252493&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8252493&dopt=Abstract)
22. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5-9.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11502435&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502435&dopt=Abstract)
23. Haviv F, Bush EN, Knittle J, Greer J. LHRH antagonists. *Pharm Biotechnol* 1998;11:131-149.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9760679&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9760679&dopt=Abstract)
24. Molineaux CJ, Sluss PM, Bree MP. Suppression of plasma gonadotropins by abarelix: a potent new LHRH antagonist. *Mol Urol* 1998;2:265-268.
25. McLeod D, Zinner N, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. Abarelix-depot (A-D) versus leuprolide acetate (L) for prostate cancer: results of a multi-institutional, randomized phase III study in 271 patients. *J Clin Oncol* 2000;19:332A.
26. Trachtenberg J, Gittelman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fortheringham N, Champion M, Garnick MB. Abarelix-depot (A-D) versus leuprolide acetate (L) plus bicalutamide (Casodex [C]) for prostate cancer: results of a multi-institutional, randomized phase III study in 255 patients. *J Clin Oncol* 2000;19:332A.
27. Stricker HJ. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):24-27.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11502441&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502441&dopt=Abstract)
28. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer - evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001;166:508-515, discussion 515-516.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11458056&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11458056&dopt=Abstract)
29. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-1130.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4585929&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4585929&dopt=Abstract)
30. Newling D. Advanced prostate cancer: immediate or deferred hormone therapy? *Eur Urol* 2001;39(Suppl 1):15-21.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11114596&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11114596&dopt=Abstract)
31. Newling DW. Early versus late androgen deprivation therapy in metastatic disease. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):50-55.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11502448&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502448&dopt=Abstract)
32. 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;79:235-246.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9052476&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&dopt=Abstract)

33. Kirk D. MRC study: when to continue treatment in advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1997;1:11-15.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12496927&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12496927&dopt=Abstract)
34. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Colette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9233866&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9233866&dopt=Abstract)
35. Van den Ouden D, Tribukait B, Blom JHM, Fossa SD, Kurth KH, ten Kate FJ, Heiden T, Wang N, Schroder FH. Deoxyribonucleic acid ploidy of core biopsies and metastatic lymph nodes of prostate cancer patients: impact on time to progression. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1993;150:400-406.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8326563&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8326563&dopt=Abstract)
36. 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 nodepositive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10588962&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10588962&dopt=Abstract)
37. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Farrow GM, Myers RP, Lieber MM, Baret DM, Rife CC, Gonchoroff NJ. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumours. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):311-323.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1600493&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1600493&dopt=Abstract)
38. Rambeaud JJ. Intermittent complete androgen blockade in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35(Suppl 1):32-36.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10081701&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10081701&dopt=Abstract)
39. Wolff JM, Tunn UW. Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 2000;38:365-371.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11025372&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11025372&dopt=Abstract)
40. Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53:530-534.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10096379&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10096379&dopt=Abstract)
41. Pummer K, Schmid H, Trummer H, Augustin H, Hubmer G. Hormonal therapy of prostate cancer: is there any news? *Urol Int* 1999;63:80-85.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10592494&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10592494&dopt=Abstract)
42. Newling DW, Fossa SD, Tunn UW, Kurth KH, de Pauw M, Sylvester R. Mitomycin C versus estramustine in the treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer: the final analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, genitourinary group prospective randomized phase II study (30865). *J Urol* 1993;150:1840-1844.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8230517&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8230517&dopt=Abstract)
43. Harris KA, Reese DM. Treatment options in hormone-refractory prostate cancer: current and future approaches. *Drugs* 2001;61:2177-2192.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11772129&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11772129&dopt=Abstract)
44. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-130.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11223670&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11223670&dopt=Abstract)
45. Pont A. Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with D2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1987;137:902-904.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2437334&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2437334&dopt=Abstract)
46. Harnett DR, Raghavan D, Caterson I, Pearson B, Watt H, Teriana N, Coates A, Coorey G. Aminogluthethimide in advanced prostate carcinoma. *Br J Urol* 1987;59:323-327.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3555688&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3555688&dopt=Abstract)
47. Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994;331:996-1004.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7880240&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7880240&dopt=Abstract)

2. McConnell JD. Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 1-13.
7. Rambeaud JJ. Intermittent complete androgen blockade in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 32-37.
8. Sarosdy MF. Do we have a rational treatment plan for stage D1 carcinoma of the prostate? *World J Urol* 1990; 8: 27-33.
9. Kozlowski JM, Ellis WJ, Grayhack JT. Advanced prostatic carcinoma. Early versus late endocrine therapy. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 15-21.
10. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group.

- Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: the initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246.
20. Cox RL, Crawford ED.  
Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 1991-1998.
  21. Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, Rannikko SA, Salo JO.  
Parenteral polyestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. *Finnprostate Group. Br J Urol* 1998; 82: 63-68.
  22. Henriksson P, Carlstrom K, Pousette A, Gunnarsson PO, Johansson CJ, Eriksson B, Altersgard-Brorsson AK, Nordle O, Stege R.  
Time for revival of estrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma? Pharmacokinetics, and endocrine and clinical effects, of a parenteral estrogen regimen. *Prostate* 1999; 40: 76-82.
  23. Antiplatelet Trialists' Collaboration.  
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
  24. Antiplatelet Trialists' Collaboration.  
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy II. *BMJ* 1994; 308: 159-168.
  25. Antiplatelet Trialists' Collaboration.  
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy III. *BMJ* 1994; 308: 235-246.
  26. Iversen P.  
Orchidectomy and estrogen therapy revisited. *Eur Urol* 1998; 34: 7-11.
  28. Peeling WB.  
Phase III studies to compare goserelin with orchidectomy and with diethylstilboestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33 (Suppl5): 45-52.
  29. Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergström R.  
Primary orchidectomy versus oestrogen therapy in advanced prostatic cancer - a randomized study: results after 7-10 years of follow-up. *J Urol* 1991; 145: 519-523.
  30. Haapiainen R, Rannikko S, Ruutu M.  
Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 184-187.
  31. Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Emtage LA, Arkell DG, Wallace DM, Blackledge GR.  
Phase III randomized study of loralox versus stilbestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992; 69: 614-620.
  32. Janknegt RA, Boon TA, van de Beek C, Grob P, The Dutch Estracyt Study Group.  
Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomised, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. *Urology* 1997; 49: 411-420.
  33. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershaw DD, Curley T.  
Estramustine and vinblastine: use of prostate-specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 931-934.
  34. Newling DDW, Fossa SD, Tunn UW, Kurth KH, de Pauw M, Sylvester R.  
Mitomycin C versus estramustine in the treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer: the final analysis of the EORTC-GU group prospective randomized phase II study (30865). *J Urol* 1993; 150: 1840-1844.
  46. Bolla M, Gonzales D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storne G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M.  
Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.

## 10. LECZENIE: LECZENIE HORMONALNE Z ZASTOSOWANIEM ANTYANDROGENÓW

Wyłączenie stymulacji androgenowej gruczołu krokowego pozostaje podstawowym postępowaniem w przypadku raka zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. Blokadę androgenową można osiągnąć hamując wydzielanie androgenów przez jądra poprzez wytrzebiecie chirurgiczne lub farmakologiczne albo przez zablokowanie działania androgenów na poziomie komórkowym, przy użyciu związków określanych mianem antyandrogenów. Alternatywą jest połączenie tych dwóch rodzajów leczenia w celu osiągnięcia tzw. maksymalnej blokady androgenowej (MAB – *maximal androgen blockade*), inaczej: całkowitej blokady androgenowej (CAB – *complete androgen blockade*).

Na podstawie budowy chemicznej antyandrogeny klasyfikuje się na antyandrogeny steroidowe (np. octan cyproteronu {CPA} lub octan medroksyprogesteronu) i antyandrogeny niesteroidowe (np. nilutamid, flutamid i bikalutamid). Obie grupy działają jako kompetycyjne inhibitory receptora androgenowego, przy czym jest to jedyne działanie androgenów niesteroidowych. Natomiast androgeny steroidowe wykazują także właściwości progestagenne i wywierają ośrodkowy wpływ na przysadkę mózgową [1]. Praktycznym następstwem tych różnic jest to, że antyandrogeny niesteroidowe nie obniżają

stężenia testosteronu w surowicy, a nawet przyczyniają się do jego zwiększania. Natomiast antyandrogeny steroidowe zamiennie zmniejszają stężenie zarówno testosteronu, jak i LH, a zatem mogą powodować zmniejszenie libido i potencji. Ze względu na wpływ antyandrogenów niesteroidowych na stężenie androgenów w surowicy, uroonkolodzy niechętnie stosują te leki, poza koniecznością uzyskania MAB, w obawie, że utrzymywanie prawidłowego lub podwyższonego stężenia androgenów we krwi może ostatecznie „przewyciężyć” działanie antyandrogenów i stymulować rozwój CaP [1]. Należy jednak podkreślić, że hipoteza ta nigdy nie została potwierdzona w badaniach klinicznych ani eksperymentalnych [2].

### 10.1 Antyandrogeny niesteroidowe

Obecnie dostępne są trzy antyandrogeny niesteroidowe:

- nilutamid: 150–300 mg/dobę,
- flutamid: 250 mg 3 razy na dobę (ze względu na krótszy okres półtrwania),
- bikalutamid: 150 mg/dobę (schemat dawkowania w monoterapii nie został jeszcze jasno sprecyzowany, ale okres półtrwania tego leku jest dłuższy niż flutamidu) [3].

Antyandrogen w monoterapii proponuje się jako skuteczne leczenie pierwszej linii u wybranych chorych na zaawansowanego raka stercza, np. u młodych chorych na CaP zaawansowanego miejscowo lub rozsianego, jeśli masa przerzutów jest niewielka (stężenie PSA < 100 ng/ml), dla których duże znaczenie mają jakość życia i sprawność seksualna.

#### 10.1.1 Doświadczenia w stosowaniu nilutamidu

Producent nie zaleca stosowania nilutamidu w monoterapii. Doświadczenie w stosowaniu tego leku jest ograniczone do jednego badania, w którym podawano nilutamid w dawce 100 mg 3 razy na dobę 26 chorym na CaP z przerzutami. U 38,5% chorych uzyskano częściową odpowiedź na leczenie; mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 9 miesięcy, a mediana czasu przeżycia (ogólnego) – 23 miesiące. Sprawność seksualną zachowało 50% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych należy zaliczyć zaburzenia widzenia, nietolerancję alkoholu, zaburzenia oddychania (które mogą być związane ze zmianami śródmiąższowymi w płucach) oraz zaburzenia czynności wątroby [5].

Wydaje się, że kliniczna użyteczność tego leku, jeśli jest stosowany w monoterapii, jest ograniczona z powodu dużej częstości występowania działań niepożądanych z nim związanych [6]. Niemniej Desai i wsp. wysunęli ostatnio sugestię, że nilutamid może wykazywać pewną aktywność u chorych, u których doszło do progresji CaP w czasie wcześniejszego leczenia antyandrogenowego [7].

#### 10.1.2 Doświadczenia w stosowaniu flutamidu

Flutamid był pierwszym dostępnym antyandrogenem, a jego zastosowanie w monoterapii jest badane od ponad 20 lat. Wczesne, stosunkowo krótkie badania II fazy wykazały skuteczność flutamidu w monoterapii CaP zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. Niemniej odsetek odpowiedzi uzyskany w tych badaniach trudno skorelować ze współcześnie stosowanymi punktami końcowymi badań klinicznych. Główną zaletą leku, obserwowaną w tych wczesnych badaniach, było niewątpliwie utrzymanie sprawności seksualnej u nawet 80% chorych, którzy potencję zachowali przed rozpoczęciem leczenia [8–13].

Badania kliniczne III fazy są zazwyczaj trudne do oceny ze względu na pewne wady, jak zastosowanie suboptymalnego leczenia w grupie kontrolnej i nieadekwatnych punktów oceny końcowej, zbyt krótką obserwację, moc statystyczną niewystarczającą do wykrycia znamiennej różnicy skuteczności leczenia. We wczesnych małych badaniach nie zanotowano różnic pod względem czasu do wystąpienia progresji lub odsetka przeżycia bez progresji choroby między leczeniem flutamidem stosowanym w dawce 750 mg/dobę lub 1500 mg/dobę i leczeniem DES stosowanym w dawce 1 mg/dobę [14] lub 3 mg/dobę [15]. W badaniu porównującym fosforan estramustyny w dawce 280 mg 2 razy dziennie i flutamid w dawce 250 mg 3 razy dziennie, stwierdzono, że odsetek chorych, u których doszło do nawrotu choroby, był większy w grupie leczonych flutamidem, jednak nie wykazano różnicy śmiertelności między obiema grupami [16]. W trzech nowszych badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych z randomizacją, porównano flutamid z DES, orchidektomią oraz MAB [17–19].

W badaniu, przeprowadzonym przez Changa i wsp., 92 chorych losowo rozdzielono do dwóch grup: leczenie DES w dawce 1 mg 3 razy na dobę lub flutamidem w dawce 250 mg 3 razy na dobę. W grupie leczonych DES stwierdzono lepsze wyniki zarówno pod względem czasu do wystąpienia progresji, jak i przeżycia ogólnego [17]. Boccon-Gibod i wsp. w badaniu przeprowadzonym z randomizacją, w którym 104 chorych podzielono na dwie grupy: grupa poddanych orchidektomii i grupa leczonych flutamidem w dawce 250 mg 3 razy na dobę, nie stwierdzili różnic pod względem przeżycia bez progresji choroby ani przeżycia ogólnego między grupami [18]. Pavone-Macaluso uzyskał podobne wyniki u chorych losowo zakwalifikowanych do grupy przyjmujących flutamid oraz do grupy leczonych MAB [19].

Głównymi działaniami niepożądanymi flutamidu są: tkliwość gruczołów piersiowych, zaburzenia czynności wątroby i biegunka.

#### 10.1.3 Doświadczenia w stosowaniu bikalutamidu

Bikalutamid jest wysoce selektywnym antyandrogenem niesteroidowym, mającym ograniczoną zdolność do przekraczania bariery krew-mózg. Oznacza to, że ma on niewielki wpływ na stężenie LH i testosteronu w surowicy, co wykazano w badaniach na zwierzętach. Niemniej u chorych leczonych bikalutamidem obserwowano zwiększenie stężenia LH i testosteronu w surowicy [20].



W kilku badaniach porównano efekty stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 150 mg/dobę oraz wytrzebienia chirurgicznego lub farmakologicznego. Na podstawie ogólnej analizy ponad 1000 chorych wykazano znamiennej różnicę na korzyść wytrzebienia w porównaniu z leczeniem bikalutamidem w dawce 50 mg/dobę, pod względem czasu do wystąpienia progresji i mediany przeżycia [21]. Bikalutamid w dawce 150 mg/dobę był tak samo skuteczny jak wytrzebienie u chorych na CaP bez przerzutów (M0) i wiązał się ze znamiennej poprawą libido i wydolności fizycznej; skuteczność leczenia bikalutamidem w dawce 150 mg/dobę chorych na CaP z przerzutami (M1) była mniejsza od skuteczności wytrzebienia [22].

Działania niepożądane bikalutamidu występują częściej, gdy stosuje się go w monoterapii (ginekomastia u 25–49% chorych i ból gruczołów piersiowych u 34–40% chorych), niż w przypadku podawania tego leku łącznie z analogiem LHRH. Obserwowano również podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych [22].

Wydaje się, że bikalutamid jest tolerowany lepiej niż flutamid i nilutamid [23].

Iversen i wsp., poddawszy ponownie analizie badanie przeprowadzone przez Tyrrella, w którym porównano monoterapię bikalutamidem z wytrzebieniem u chorych na CaP zaawansowanego miejscowo bez przerzutów, stwierdzili, że po obserwacji, której mediana wynosiła 6,3 lat, nie ma znamiennej różnicy pod względem przeżycia ogólnego i czasu do progresji między dwiema grupami chorych. Jednak ocena zainteresowania sferą życia seksualnego chorych oraz ocena ich wydolności fizycznej okazała się znamiennej lepsza w grupie leczonych bikalutamidem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u tych chorych były ginekomastia (49,4%) oraz ból piersi (40%) [24].

Porównanie monoterapii bikalutamidem z placebo w badaniu, którego mediana czasu obserwacji wynosiła 2,6 lat, obejmującym 8113 chorych na raka ograniczonego do stercza lub zaawansowanego miejscowo, wykazało, że ryzyko progresji raka było znamiennej mniejsze w grupie leczonych bikalutamidem [25].

## 10.2 Antyandrogeny steroidowe (CPA)

CPA jest silnym antyandrogenem steroidowym, który ma właściwości gestagenne, prowadzące do zahamowania produkcji LH i testosteronu. Jego przydatność do leczenia CaP potwierdzono w licznych wczesnych badaniach, w tym także w badaniu EORTC (protokół 30761), w którym porównano CPA w dawce 250 mg/dobę i DES w dawce 3 mg/dobę. U chorych na CaP bez przerzutów (M0), jak i z przerzutami (M1), nie obserwowano różnic w zakresie czasu do wystąpienia progresji ani przeżycia ogólnego [26].

Nadal oczekuje się wyników analizy ostatecznej głównych punktów końcowych – czasu do progresji oraz przeżycia – badania EORTC (protokół 30892), w którym porównywano monoterapię flutamidem z monoterapią CPA u chorych na wcześniej nieleczonego CaP z przerzutami [27]. Wyniki ostateczne, dotyczące oceny czynności seksualnych przed leczeniem i w czasie leczenia, wskazują, że w grupie leczonych flutamidem częściej dochodziło do ginekomastii, biegunki, nudności oraz upośledzenia czynności wątroby, u leczonych zaś CPA częściej występowały powikłania zatorowo-zakrzepowe [28]. Zaleta flutamidu w odniesieniu do zachowania czynności seksualnych nie ma znamiennej statystycznej, dlatego trzeba ją oceniać wraz z ryzykiem działań niepożądanych tego leku oraz innych antyandrogenów niesteroidowych; może ono być większe od ryzyka stwarzanego przez CPA, zwłaszcza w odniesieniu do ginekomastii. Toksyczne działanie flutamidu i CPA na wątrobę może być powodem ograniczenia długoterminowego stosowania tych leków [28].

## 10.3 Leczenie skojarzone

### 10.3.1 Maksymalna blokada androgenowa

Pomimo dużej liczby badań oceniających MAB, w których analogi LHRH lub wytrzebienie chirurgiczne uzupełniono podawaniem antyandrogenów, wydaje się, że brakuje zgodności co do wartości całkowitej blokady androgenowej w leczeniu raka stercza. Spośród 22 badań oceniających MAB, jedynie w trzech wykazano statystycznie znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby i wydłużenie średniego czasu przeżycia w grupach, w których zastosowano MAB (3 do 6 miesięcy), w porównaniu z grupami poddanymi jedynie wytrzebieniu chirurgicznemu lub farmakologicznemu [29–31]. W metaanalizie, obejmującej prawie wszystkie badania opublikowane i nieopublikowane, nie wykazano jednak znamiennej większej skuteczności MAB w porównaniu z samym wytrzebieniem [32]. W dużym badaniu randomizowanym, porównującym orchiektomię w połączeniu z flutamidem lub bez niego, także nie obserwowano wydłużenia przeżycia w grupie, w której zastosowano MAB. Korzyści nie osiągnięto nawet w podgrupie chorych na raka z minimalnymi przerzutami [33].

W opracowaniu, opublikowanym ostatnio, przedstawiono ponowną analizę protokołów i wyników trzech prób klinicznych. Autorzy tego opracowania twierdzą, że większość prób zaplanowano tak, że wykryte w nich różnice w zakresie przeżycia były nadmiernie optymistyczne; opublikowano niepełne dane, dlatego na podstawie analizy krzywych odzwierciedlających przeżycie nie można było dokonać podsumowań statystycznych [34].

### 10.3.2 Minimalna blokada androgenowa

Leczenie kombinowane – finasteryd i antyandrogen niesteroidowy, stosowany w małej dawce – porównano z wytrzebieniem u chorych na zaawansowanego CaP. Po obserwacji trwającej 24 miesiące nie stwierdzono różnicy skuteczności leczenia między obiema grupami chorych. Ostatecznie stwierdzono, że stosowanie minimalnej blokady androgenowej można uznać za postępowanie uzasadnione na początku hormonalnego leczenia aktywnych seksualnie chorych na CaP o małej objętości i bez przerzutów [35].

### 10.3.3 Zjawisko odstawienia antyandrogenów (*antiandrogen withdrawal phenomenon*)

U chorych na CaP z przerzutami, u których zastosowano blokadę androgenową, średnio po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia dochodzi zazwyczaj do wzrostu stężenia PSA. Po wystąpieniu nawrotu choroby, dzięki leczeniu hormonalnemu drugiej linii można uzyskać krótkotrwałą odpowiedź kliniczną u 20–40% chorych, jednak zawsze nowotwór staje się niezależny od androgenów i niewrażliwy na leczenie hormonalne (CaP hormonooporny). Średni czas przeżycia takich chorych jest krótszy niż 1 rok. Wykazano, że odstawienie flutamidu u chorych, u których wystąpił nawrót choroby podczas stosowania MAB, może się wiązać ze znamiennej korzyścią kliniczną trwającą 4–6 miesięcy u jednej trzeciej chorych. Zjawisko to, określane jako „zespół odstawienia antyandrogenów”, obserwowane także w odniesieniu do bicalutamidu oraz innych antyandrogenów, wykorzystuje się jako postępowanie pierwszej linii w razie wystąpienia progresji w czasie leczenia hormonalnego [36].

Molekularna podstawa tego zjawiska nie jest w pełni zrozumiała, ale istnieją dane przemawiające za tym, że za ten paradoksalny efekt odpowiedzialne mogą być mutacje receptora androgenowego [37–39].

## 10.3 Piśmiennictwo

1. Soloway MS, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1083-1088.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8428332&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428332&dopt=Abstract)
2. Schroder FH. Pure antiandrogens as monotherapy in prospective studies of prostatic carcinoma. In: *Treatment of Prostatic Cancer - Facts and Controversies*. EORTC Genitourinary Group Monograph 8, 1990, pp. 93-103.
3. Blackledge GR. Clinical progress with a new antiandrogen, Casodex (bicalutamide). *Eur Urol* 1996;29(Suppl 2):96-104.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8717470&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8717470&dopt=Abstract)
4. Kaisary AV. Antiandrogen monotherapy in the management of advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997;31(Suppl 2):14-19, discussion 24-27.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9074906&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9074906&dopt=Abstract)
5. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991;146:377-381.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1856935&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1856935&dopt=Abstract)
6. Boccon-Gibod L. Are non-steroidal anti-androgens appropriate as monotherapy in advanced prostate cancer? *Eur Urol* 1998;33:159-164.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9519357&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9519357&dopt=Abstract)
7. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001;58:1016-1020.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11744479&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11744479&dopt=Abstract)
8. Sogani PC, Vaghaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54:744-750.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6378356&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6378356&dopt=Abstract)
9. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59:156-158.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3828712&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3828712&dopt=Abstract)
10. Prout GR Jr, Keating MA, Griffin PP, Schiff SF. Long-term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Urology* 1989;34(4 Suppl):37-45, discussion 45-56.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2800092&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2800092&dopt=Abstract)
11. Pavone-Macaluso M, Pavone C, Serretta V, Daricello G. Antiandrogens alone or in combination for treatment of prostate cancer: the European experience. *Urology* 1989;34(4 Suppl):27-36, discussion 45-56.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2678684&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2678684&dopt=Abstract)
12. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):13-18.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1948117&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1948117&dopt=Abstract)
13. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981;53:152-153.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7237048&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7237048&dopt=Abstract)
14. Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, Flocks RH. Comparison of flutamide (SCH-13521) and diethylstilbestrol in untreated advanced prostatic cancer. *Urology* 1976;8:231-233.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=788293&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=788293&dopt=Abstract)
15. Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. *Br J Urol* 1988;61:140-142.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3280080&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3280080&dopt=Abstract)
16. Johansson JE, Andersson SO, Beckman KW, Lingardh G, Zador G. Clinical evaluation of flutamide and estramustine as initial treatment of metastatic carcinoma of prostate. *Urology* 1987;29:55-59.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3798631&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3798631&dopt=Abstract)

17. Chang A, Yeap B, Davis T, Blum R, Hahn R, Khanna O, Fisher H, Rosenthal J, Witte R, Schinella R, Trump D. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol* 1996;14:2250-2257.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8708714&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8708714&dopt=Abstract)
18. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Fraysse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32:391-395, discussion 396-396.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9412794&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9412794&dopt=Abstract)
19. Pavone-Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicenter, randomized study. *Société International d'Urologie (SIU) 23rd Congress 1994*, p. 170, abstract no. 354.
20. Furr BJ. The development of Casodex (bicalutamide): preclinical studies. *Eur Urol* 1996;29(Suppl):83-95.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8717469&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8717469&dopt=Abstract)
21. Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;47(1A Suppl):38-43, discussion 48-53.
22. 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;33:447-456.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9643663&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9643663&dopt=Abstract)
23. McLeod DG. Tolerability of nonsteroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2:18-27.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10388026&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10388026&dopt=Abstract)
24. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-1582.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11025708&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11025708&dopt=Abstract)
25. McLeod DG, See W, Iversen P, Wirth M, Beckman R, Carroll K. Tolerability or bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate adjuvant therapy in 8113 men with localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2001;165:150-151.
26. 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 on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136:624-631.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2942707&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2942707&dopt=Abstract)
27. Schröder FH, Whelan P, Kurth KH, Sylvester R, Depauw M. Antiandrogens as monotherapy for metastatic prostate cancer: a preliminary report on EORTC protocol 30892. In: *Recent Advances in Prostate Cancer and BPH*. Schröder FH (ed.). Parthenon: London, 1997, pp. 141-146
28. Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 2000;82:283-290.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10646878&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10646878&dopt=Abstract)
29. 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;321:419-424.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2503724&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2503724&dopt=Abstract)
30. Denis LJ, Carnelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, Depauw M. Goserelin acetate flutamide versus bilateral orchiectomy. A phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993;42:119-129, discussion 129-130.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8367920&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8367920&dopt=Abstract)
31. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anadron Study Group. *J Urol* 1997;158:160-163.
32. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995;346:265-269.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7630245&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7630245&dopt=Abstract)
33. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkun DJ, Thompson IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-1042.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9761805&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9761805&dopt=Abstract)
34. 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;48:29-39.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11391684&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11391684&dopt=Abstract)

35. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side effects. *J Urol* 1995;154:1642-1645, discussion 1645-1646.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7563310&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7563310&dopt=Abstract)
36. Richie JP. Anti-androgens and other hormonal therapies for prostate cancer. *Urology* 1999;54(6A Suppl):15-18.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10606279&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10606279&dopt=Abstract)
37. Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):18-23.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9854191&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9854191&dopt=Abstract)
38. Taplin ME, Bublej 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;332:1393-1398.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7723794&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7723794&dopt=Abstract)
39. Palmberg C, Koivisto P, Kakkola L, Tammela TL, Kallioniemi OP, Visakorpi T. Androgen receptor gene amplification at primary progression predicts response to combined androgen blockade as second line therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2000;164:1992-1995.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11061898&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11061898&dopt=Abstract)

## 11. LECZENIE: NEOADJUWANTOWE LECZENIE HORMONALNE (NHT – NEOADJUWANT HORMONAL THERAPY) POPRZEDZAJĄCE LECZENIE RADYKALNE (PROSTATEKTOMIA RADYKALNA LUB RADIOTERAPIA)

### 11.1 Podstawowe zasady leczenia neoadjuwantowego

Leczenie neoadjuwantowe ogólnie się definiuje jako leczenie stosowane przed radykalnym leczeniem miejscowym (zabieg chirurgiczny, napromienianie, brachyterapia). Rak stercza jest nowotworem zależnym od androgenów, neoadjuwantowe leczenie hormonalne jest więc kwestią istotną. Wyeliminowanie działania androgenów przyczynia się do zahamowania proliferacji komórek zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych, a także do aktywacji procesu apoptozy [1]. Próby zmniejszenia rozmiarów stercza przed prostatektomią radykalną opisał po raz pierwszy Vallet już w roku 1944 [2]. Jednak dopiero ponad 40 lat później, dzięki możliwości zastosowania odwracalnej blokady androgenowej oraz stopniowo rosnącej liczbie wykonywanych prostatektomii radykalnych, ponownie się zainteresowano połączeniem tych dwóch rodzajów leczenia [3].

Pomimo postępu w rozpoznawaniu CaP, niedoszacowanie stopnia zaawansowania raka ograniczonego do narządu pozostaje głównym problemem klinicznym [4]. Do podstaw zastosowania NHT należy po pierwsze zaliczyć indukcję wczesnej regresji guza pierwotnego (zmniejszenie masy guza). Może się to przyczynić do zmniejszenia odsetka dodatnich marginesów chirurgicznych po prostatektomii radykalnej, a w konsekwencji do zwiększenia odsetka nowotworów ograniczonych do stercza. W przypadku radioterapii pól zewnętrznych, zmniejszenie objętości tkanki, która ma podlegać napromienianiu, może się przyczynić do ograniczenia wczesnych i odległych działań niepożądanych radioterapii oraz zmniejszenia liczby klonów komórek nowotworowych, które powinny być celem leczenia. Ponadto NHT może spowodować przejście komórek z aktywnej fazy cyklu do fazy spoczynkowej i nasilić zjawisko apoptozy wywołane napromienianiem [2]. Po drugie, dzięki tej metodzie przerzuty mikroskopowe można leczyć łącznie ze zmianą pierwotną. W końcu, można zidentyfikować chorych, którzy odpowiadają na leczenie hormonalne i mogą być w związku z tym zakwalifikowani do adjuwantowego leczenia systemowego po leczeniu chirurgicznym lub napromienianiu.

Do wad NHT należy zaliczyć opóźnienie ostatecznego leczenia radykalnego, co może być przyczyną progresji choroby podczas wstępnego leczenia hormonalnego, zwiększenie ogólnego odsetka działań niepożądanych oraz wzrost kosztów leczenia. Ponadto wczesne zastosowanie leków hormonalnych może być przyczyną powstania klonów opornych na hormonoterapię. Trudniejsza może być także histopatologiczna ocena stopnia zaawansowania raka z powodu powstania blizn i zwłóknień, co z kolei prowadzi do wątpliwości prognostycznych.

### 11.2 NHT i prostatektomia radykalna

Zmniejszenie objętości stercza oraz stężenia PSA w surowicy po leczeniu hormonalnym stwierdzono w kilku badaniach dotyczących NHT u chorych na CaP o zaawansowaniu klinicznym T2 i T3 [6, 7]. Jednak badania te przeprowadzono bez randomizacji, nie przyjęto standardowego protokołu, a czas stosowania NHT znacznie się różnił.

Do tej pory opublikowano jedynie 5 prospektywnych badań przeprowadzonych z randomizacją, obejmujących wystarczająco dużą liczbę chorych (tabela I) [8–12]. W jednym badaniu, w którym oceniano preparaty po prostatektomii radykalnej, stwierdzono, że odsetki chorych, u których wykryto zajęcie pęcherzyków nasiennych, były porównywalne (15% w grupie poddanych NHT i 22% w grupie leczonych jedynie chirurgicznie) [11], natomiast w drugim podobnym badaniu nie wykazano korzyści NHT (28% w grupie NHT vs 14% w grupie kontrolnej) [12]. W obu badaniach nie wykazano pomiędzy grupami różnic częstości występowania przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. Najważniejszą cechą preparatów histopatologicznych we wszystkich pięciu badaniach była znamienne mniejsza liczba dodatnich marginesów chirurgicznych

w grupach, w których stosowano NHT. Po uwzględnieniu okresu obserwacji nie wykazano, aby temu korzystnemu efektowi odpowiadało zmniejszenie odsetka wznowy biochemicznej (PSA) (Tabela 14). Jedynie w badaniu szwedzkim wykazano, że czas do wystąpienia wznowy biochemicznej był dłuższy w przypadku NHT (24 miesiące vs 13 miesięcy w grupie kontrolnej). Wykorzystując PSA jako zastępczy punkt końcowy, nie obserwowano znamienych różnic w zakresie odsetka niepowodzenia leczenia między obydwoma grupami po 6 i 24 miesiącach [9, 14, 15]. Dotychczas nie są jeszcze dostępne dane dotyczące odsetka przeżycia bez objawów choroby ani przeżycia ogólnego.

Po przeanalizowaniu przebiegu prostatektomii radykalnej stwierdzono, że operacje były trudniejsze u chorych wstępnie leczonych hormonalnie [11], jednak czas trwania prostatektomii radykalnej, utrata krwi i liczba przetoczeń były podobne w grupie poddanej NHT i w grupie kontrolnej [10, 11].

Tabela I: Randomizowane badania dotyczące neoadjuwantowego leczenia hormonalnego (NHT) u chorych poddanych prostatektomii radykalnej.

Badanie	Liczba chorych	Stopień zaawansowania klinicznego <sup>1</sup>	Leczenie hormonalne	Obserwacja odległa (wznowa biochemiczna) <sup>1</sup>
Labrie i wsp., 1994 [8]	161	B-C	LHRHa: 3 miesiące Antyandrogen: 3 miesiące	Nie podano
Van Poppel i wsp., 1995 [9]	130	T2b-T3	Estramustyna: 6 tygodni	Po 6 miesiącach: 14% w grupie NHT, 15% w grupie kontrolnej
Hugosson i wsp., 1996 [10]	126	T1b-T3a	LHRHa: 3 miesiące CPA : 3 tygodnie	Czas do wystąpienia wznowy biochemicznej: 24 miesiące w grupie NHT, 13 miesięcy w grupie kontrolnej
Soloway i wsp., 1995 [11]	303	T2b	LHRHa: 3 miesiące  Antyandrogen: 3 miesiące	Po 24 miesiącach: 21% w grupie NHT i kontrolnej
Goldenberg i wsp., 1996 [12]	213	T1b-T2c	CPA: 3 miesiące	Po 24 miesiącach: 28% w grupie NHT, 20% w grupie kontrolnej.

PSA = swoisty antygen sterczowy; LHRHa = analogi hormonu uwalniającego hormon luteinizujący; NHT = neoadjuwantowe leczenie hormonalne; CPA = octan cyproteronu

<sup>1</sup> według definicji w badaniu.

### 11.3 NHT i radioterapia

W badaniach na myszach wykazano pewnego stopnia synergistyczny związek między leczeniem hormonalnym i następową radioterapią [16]. Analiza retrospektywna i badania kliniczne II fazy świadczą o korzyściach płynących z takiego leczenia skojarzonego [17, 18]. Ostatnio opublikowano wstępne dane z dwóch prospektywnych badań dotyczących zastosowania NHT przed radioterapią (tabela II) [19, 20]. W pierwszym badaniu chorych na CaP o zaawansowaniu klinicznym T2-T4 rozdzielono losowo do grup, w których zastosowano wyłącznie radioterapię lub radioterapię w połączeniu z MAB (LHRHa + antyandrogen), 2 miesiące przed radioterapią i podczas niej [19]. Po obserwacji, której mediana wynosiła 4,5 roku, kontrola miejscowa i odsetek przeżycia bez progresji choroby były znamienne lepsze w grupie poddanych NHT. W ostatniej aktualizacji wyników nie wykazano jednak poprawy przeżycia ogólnego [21]. W innym badaniu chorych na CaP o zaawansowaniu klinicznym T2b-T3 podzielono losowo na trzy grupy: (1) wyłącznie radioterapia, (2) NHT 3 miesiące przed radioterapią, (3) NHT 3 miesiące przed radioterapią, w czasie radioterapii i 6 miesięcy po niej [20]. Odsetek chorych, u których stwierdzono dodatni wynik biopsji wykonanej po 2 latach od radioterapii wynosił 69% w grupie 1, 29% w grupie 2 i 6% w grupie 3. Interpretacja tych wyników nie jest jednak jasna, a okres obserwacji do czasu ich opublikowania był zbyt krótki, aby można było wyciągnąć z nich znaczące wnioski.

Warto podkreślić, że w żadnym badaniu przeprowadzonym z randomizacją nie oceniano zastosowania antyandrogeny niesteroidowego w monoterapii przed leczeniem radykalnym. Należy rozważyć niektóre wyniki badań dotyczących NHT przed radioterapią. W przyszłych badaniach konieczne jest uwzględnienie grupy chorych leczonych wyłącznie hormonalnie (tj. bez radioterapii). Ponadto czas trwania i moment rozpoczęcia NHT nie są jasno sprecyzowane. Należy ocenić łączne zastosowanie NHT i adjuwantowego leczenia hormonalnego; wyniki takich badań zostały właśnie opublikowane. Korzystniejszy efekt wśród chorych na CaP słabo zróżnicowanego lub zaawansowanego miejscowo obserwowano w grupie, w której zastosowano leczenie adjuwantowe [22].

Tabela II. Randomizowane badania dotyczące neoadjuwantowego leczenia hormonalnego (NHT) u chorych poddanych radioterapii

Badanie	Liczba chorych	Stopień zaawansowania klinicznego <sup>1</sup>	Leczenie hormonalne	Progresja miejscowa	Przerzuty odległe
Pilepich i wsp., 1995 [19]	471	T2-T4	Maksymalna blokada androgenowa 2 miesiące przed radioterapią i podczas niej	Po średnio 4,5 roku: 46% w grupie NHT, 71% w grupie kontrolnej (p < 0,001)	Po 5 latach: 34% w grupie NHT, 41% w grupie kontrolnej (p = 0,09)
Laverdiere i wsp., 1997 [20]	120	T2b-T3	(a) Maksymalna blokada androgenowa 3 miesiące przed radioterapią (b) Maksymalna blokada androgenowa 3 miesiące przed radioterapią, podczas niej i 6 miesięcy po	Pozytywna biopsja po 2 latach: 69% w grupie kontrolnej i 29% w grupie (a) i 6% w grupie (b)	

<sup>1</sup> według definicji w badaniu.

#### 11.4 Piśmiennictwo

- Kyprianou N, English HF, Isaacs JT. Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation. *Cancer Res* 1990; 50: 3748-3753.
- Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944; 16: 19-20.
- Monfette G, Dupont A, Labrie F. Temporary combination therapy with flutamide and tryptex as adjuvant to radical prostatectomy for the treatment of early stage prostate cancer. *Early Stage Prostate Cancer: Diagnosis and Choice of Therapy*. Labrie F, Lee F, Dupont A et al. (eds). Elsevier:New York, 1989, pp. 41-51.
- Schmid H-P, Oberpenning F, Pummer K. Diagnosis and staging of prostatic carcinoma: what is really necessary? *Urol Int* 1999; 63: 57—61.
- Widmark A, Damber JE, Bergh A, Henriksson R. Estramustine potentiates the effects of irradiation on the Dunning (R3327) rat prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1994; 24: 79-83.
- Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71(Suppl): 1031-1038.
- Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumor. *J Urol* 1993; 149: 779-782.
- Labrie F, Cusan L, Gomez J-L, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Candas B. Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology* 1; 94; 44 (Symposium suppl): 29-37.
- Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, Oyen R, Pittomvils G, Baert L, The Belgian Uro-Oncological Study Group. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1995; 154: 429-434.
- Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schain M, Pedersen K. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 1996; 29: 413-419.
- Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Puras-Baez A, The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxMO) prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 424-428.

12. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet V, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ, Laplante S, The Canadian Urologic Oncology Group.  
Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 873-877.
13. Aus G, Abrahamsson P-A, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K.  
Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998; 159: 2013-2017.
14. Soloway M, Sharifi R, Wajzman I, McLeod D, Wood D, Puras-Baez A.  
Radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer - 24 month results (abstract). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 160.
15. Goldenberg SL, Klotz L, Jewett M, Barkin J, Chenter M, Fradet V, Chin J.  
A randomized trial of neoadjuvant androgen withdrawal therapy prior to radical prostatectomy: 24 month post-treatment PSA results (abstract). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 92.
16. Lietman AL, Nakfor BM, Prince EA, Gerweck LE.  
The effect of androgen deprivation and radiation therapy on an androgen-sensitive murine tumor: an in vitro and in vivo study. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 31-36.
17. Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, Johnson RJ, Russ HH, Hanks GE, Perez CA, Linninger M, Martz KL.  
Prognostic factors in carcinoma of the prostate - analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 339-349.
18. Pollack A, Lagars GK, Kopplin S.  
Radiotherapy and androgen ablation for clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 13-20.
19. Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Grignon D, Caplan R, Cox JD, Radiation Therapy Oncology Group. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of *Urology* 1995; 45: 616-623.
20. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortin A, Labrie F.  
Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-252.
21. Pilepich MV, Winter K, Roach M, Russell AH, Sause W, Rubin P, Byhardt R, Machtay M, Grignon D.  
Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 308a.
22. Balia M, Gonzales D, Warne P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M.  
Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.

## 11. PODSUMOWANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH PIERWOTNEGO LECZENIA RAKA STERCZA

Stopień zaawansowania	Leczenie	Komentarz
T1a	Baczna obserwacja	Standardowe postępowanie w przypadku dobrze i średnio zróżnicowanych guzów i spodziewanej długości życia < 10 lat. U chorych, których spodziewane przeżycie > 10 lat, wskazana jest ponowna ocena stopnia zaawansowania z użyciem TRUS i biopsji.
	Prostatektomia radykalna	Alternatywa dla młodych chorych, których spodziewane przeżycie jest długie, zwłaszcza w przypadku raka źle zróżnicowanego.
	Radioterapia	Alternatywa dla młodszych chorych, których spodziewane przeżycie jest długie, zwłaszcza w przypadku raka źle zróżnicowanego. Większe ryzyko powikłań po TURP, zwłaszcza w odniesieniu do brachyterapii.
	Leczenie hormonalne	Brak możliwości.
	Leczenie skojarzone	Brak możliwości.
T1b-T2b	Baczna obserwacja	Chorzy na raka dobrze lub średnio zróżnicowanego, bez objawów klinicznych, spodziewane przeżycie < 10 lat. Chorzy, którzy nie akceptują powikłań związanych z leczeniem.
	Prostatektomia radykalna	Chorzy, których spodziewane przeżycie > 10 lat, akceptujący możliwość wystąpienia powikłań związanych z leczeniem.
	Radioterapia	Chorzy, których spodziewane przeżycie > 10 lat, wybierający radioterapię i akceptujący powikłania związane z leczeniem. Chorzy, u których istnieją przeciwwskazania do operacji. Chorzy na raka źle zróżnicowanego, nie zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, których spodziewane przeżycie wynosi 5–10 lat.
	Leczenie hormonalne	Chorzy, u których występują objawy raka, nie zakwalifikowani do leczenia radykalnego.
	Leczenie skojarzone	Neoadjuwantowe leczenie hormonalne + radykalna prostatektomia: bez korzyści. Neoadjuwantowe leczenie hormonalne + radioterapia: lepsza kontrola miejscowa. Brak dowodów na wydłużenie przeżycia. Leczenie hormonalne (3 lata) + radioterapia: wyniki lepsze niż radioterapii w przypadku guzów źle zróżnicowanych.
T3-T4	Baczna obserwacja	Alternatywna dla chorych na raka T3 dobrze lub średnio zróżnicowanego, bez objawów choroby, których spodziewane przeżycie < 10 lat.
	Prostatektomia radykalna	Alternatywa dla wybranych chorych na raka "małe T3", PSA < 20 ng/ml, Gl.s. < 8, których spodziewane przeżycie > 10 lat
	Radioterapia	Chorzy na raka T3 (N0), których spodziewane przeżycie > 5–10 lat. Eskalacja dawki > 70 Gy wydaje się korzystna.
	Leczenie hormonalne	Choroba objawowa, rozległy rak T3-T4, wysokie stężenie PSA (> 25ng/ml), chorzy nie zakwalifikowani do leczenia radykalnego. Radioterapia + leczenie hormonalne: wydaje się, że przynoszą korzyści większe niż sama radioterapia.
	Leczenie skojarzone	Neoadjuwantowe leczenie hormonalne + prostatektomia radykalna: nie udowodniono korzyści.
N+, M0	Baczna obserwacja	Chorzy bez objawów klinicznych. Do decyzji chorego.
	Prostatektomia radykalna	Nie jako postępowanie standardowe.
	Radioterapia	Nie jako postępowanie standardowe.
	Leczenie hormonalne	Leczenie standardowe.
	Leczenie skojarzone	Nie jako postępowanie standardowe. Do decyzji chorego.
M+	Baczna obserwacja	Nie jako postępowanie standardowe (wymagania: chory bez objawów klinicznych, dobrze poinformowany, dobra współpraca z chorym, dobry dostęp do opieki zdrowotnej).
	Prostatektomia radykalna	Brak możliwości.
	Radioterapia	Brak możliwości (w przypadku leczenia radykalnego).
	Leczenie hormonalne	Postępowanie standardowe. U chorych „objawowych” nie należy opóźniać leczenia.
	Leczenie skojarzone	Brak możliwości.



## 12 OBSERWACJA: PO LECZENIU RADYKALNYM

### 12.1 Definicja

Leczenie radykalne oznacza prostatektomię radykalną lub radioterapię, zarówno z pól zewnętrznych jak i śródtkankową, lub jakiegokolwiek połączenie tych metod. Inne metody leczenia, które nie zostały jeszcze w pełni zaakceptowane, takie jak krioablacja gruczołu krokowego (CSAP – *cryosurgical ablation of the prostate*), ablacja stercza zogniskowaną falą ultradźwiękową o wysokiej energii (HIFU – *high-intensity focused ultrasound*) lub śródtkankowa ablacja gruczołu krokowego promieniowaniem o częstotliwości radiowej (RITA – *radiofrequency interstitial tumour ablation*) nie wchodzą w zakres niniejszych zaleceń.

### 12.2 Dlaczego obserwacja jest konieczna?

Po pierwsze należy postawić pytanie: czy warto podejmować wysiłek obserwacji, skoro niepowodzenie leczenia radykalnego jest zjawiskiem tak powszechnym? Liczby chorych, u których stwierdza się oznaczalne stężenie PSA po prostatektomii radykalnej, określone na podstawie badań różnych serii chorych, są odmienne. Badacze ze szpitala Johna Hopkinsa obserwowali progresję biochemiczną u 16%, 26% i 34% chorych podczas odpowiednio 5-, 10- i 15-letniego okresu obserwacji. W Cleveland Clinic progresję biochemiczną stwierdzono u aż 39% chorych na CaP T1-T2 w okresie 5-letnim [1, 2] [1]. Podobne dane pochodzą z ośrodków europejskich [3]. Wykazano także, że ryzyko wznowy po prostatektomii radykalnej istnieje nawet po upływie 5 lat od zabiegu, co sugeruje, że obserwację należy kontynuować przez dłuższy czas [3, 4] [4].

Podobny przebieg choroby obserwuje się po radioterapii. U znacznego odsetka chorych dochodzi do wzrostu stężenia PSA, a nawrót choroby ujawni się nawet po 15 latach obserwacji [5–7] [5, 6]. Odpowiedź na pierwsze pytanie brzmi zatem zdecydowanie „tak”; wznowa wystąpi u znacznej liczby chorych poddanych leczeniu radykalnemu.

Następne pytanie, na które należy znaleźć odpowiedź, brzmi: w jakim celu należy prowadzić obserwację? Przyczyna konieczności obserwacji różni się w zależności od zastosowanego leczenia, wieku chorego, chorób towarzyszących i własnej woli chorego. Ogólnie można stwierdzić, że przyczyny, dla których prowadzi się obserwację chorych poddanych leczeniu radykalnemu, są następujące:

- Zapewnienie choremu dobrej, odpowiedzialnej opieki.
- Możliwość zastosowania leczenia radykalnego drugiej linii.
- Możliwość wczesnego leczenia hormonalnego po niepowodzeniu leczenia radykalnego.
- Obserwacja jako część protokołu badania klinicznego.

#### Odpowiedzialna opieka nad chorym

U pewnego odsetka chorych po leczeniu radykalnym wystąpią powikłania związane z leczeniem, takie jak zwężenie cewki, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzdęcia, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego [1, 8–13].

Powikłania mogą się ujawnić podczas dalszych regularnych wizyt kontrolnych, prowadzonych w celu uspokojenia chorego lub przedyskutowania, czy uzasadnione jest jakiegokolwiek leczenie. Ponadto większość chorych leczonych z powodu nowotworu czuje się bardziej komfortowo, odbywając regularne wizyty kontrolne u swojego lekarza.

#### Leczenie radykalne drugiej linii

Dodatkowe leczenie radykalne jest możliwe u chorych, u których leczenie radykalne pierwszej linii zakończyło się niepowodzeniem i u których podejrzewa się jedynie wznowę miejscową. Kandydatami do takiego leczenia ratującego (*salvage therapy*) są chorzy, których spodziewane przeżycie wynosi > 10 lat. Jest to szczególnie istotne, ponieważ ratujące leczenie radykalne jest obciążone ryzykiem powikłań większym niż leczenie radykalne pierwszej linii. W przypadku chorych, u których potwierdzono lub podejrzewa się niepowodzenie leczenia miejscowego po prostatektomii radykalnej, istnieje możliwość zastosowania radioterapii pól zewnętrznych [14, 15]. U niektórych chorych ze wznową miejscową po radioterapii korzystna może być prostatektomia radykalna lub krioterapia jako leczenie ratujące [16, 17].

#### Wczesne leczenie hormonalne po niepowodzeniu leczenia radykalnego

Szeroko dyskutowano, czy zastosowanie wczesnego leczenia hormonalnego przynosi jakiegokolwiek korzyści w porównaniu z leczeniem opóźnionym, stosowanym dopiero w momencie wystąpienia klinicznych objawów progresji choroby. Wykazano, że wczesne leczenie hormonalne chorych, u których w czasie prostatektomii radykalnej stwierdzono, że CaP jest zaawansowany, pozwala na obniżenie stężenia PSA do wartości niewykrywalnych [18]. Na pytanie, czy w razie stwierdzenia narastania stężenia PSA po leczeniu radykalnym należy zalecać wczesną blokadę androgenową, można będzie odpowiedzieć po przeprowadzeniu odpowiednich badań klinicznych.

Obserwacja jako część protokołu badania klinicznego.

Chorzy leczeni w ramach badań klinicznych podlegają obserwacji zgodnie z protokołem badania.

Proszę przeczytać dyskusję na temat wyboru metody leczenia, zawartą w rozdziale 14.

### 12.3 W jaki sposób należy prowadzić obserwację

Badania, które należy wykonać podczas wizyt kontrolnych, różnią się w zależności od sytuacji klinicznej. Badania opisane poniżej wykorzystuje się rutynowo w celu wykrycia progresji CaP lub choroby przetrwałej (*residual disease*). U chorych

bez klinicznych objawów progresji choroby jedynymi badaniami obowiązującymi w czasie każdej wizyty kontrolnej są oznaczenie stężenia PSA i ewentualnie DRE. Rutynowo należy także zebrać wywiad dotyczący choroby podstawowej, uwzględniając aspekty psychologiczne, objawy progresji choroby i powikłania związane z leczeniem. Badania, które można wykonać w celu oceny powikłań związanych z leczeniem, należy dobierać indywidualnie, a ich omówienie nie jest przedmiotem tego opracowania. Badania, najczęściej wykorzystywane w obserwacji przebiegu raka u chorych po prostatektomii radykalnej lub radioterapii, opisano poniżej.

#### 12.3.1 Monitorowanie stężenia PSA

Ocena stężenia PSA jest podstawą obserwacji chorych po leczeniu radykalnym. Można oczekiwać różnych wyników u chorych po prostatektomii radykalnej i po radioterapii, ale wznowa biochemiczna (wzrost stężenia PSA) prawie zawsze poprzedza kliniczną wznowę po leczeniu tymi metodami, w niektórych przypadkach nawet o wiele lat [1, 5, 8–10] [10]. Przed zmianą sposobu leczenia należy ponownie potwierdzić wzrost stężenia PSA, jeśli wcześniej wykryto go na podstawie pojedynczego oznaczenia.

Warto zaznaczyć, że zastosowanie leczenia hormonalnego przed leczeniu radykalnym, podczas niego lub po nim może spowodować, że oznaczanie stężenia PSA w monitorowaniu przebiegu nowotworu stanie się bezużyteczne. Wykazano, że 3-miesięczne leczenie analogami LHRH przed prostatektomią radykalną może opóźnić wystąpienie wznowy biochemicznej o około 1 roku bez oczywistego wpływu na czas przeżycia bez objawów progresji choroby [11]. Leczenie 3-letnie LHRHa, zalecane u chorych na raka o dużej objętości ograniczonego do stercza, poddanych radioterapii, może mieć nawet większy wpływ na wartość stężenia PSA jako narzędzia wykorzystywanego w obserwacji chorych [12, 13].

#### 12.3.2 Definicja progresji PSA

Granica stężenia PSA, której przekroczenie świadczy o niepowodzeniu leczenia metodą prostatektomii radykalnej oraz metodą radioterapii, jest odmienna. Przyjęto powszechnie, na podstawie konsensu międzynarodowego, że o nawrocie CaP po załonowej prostatektomii radykalnej świadczy stężenie PSA wynoszące 0,2 ng/ml w dwóch kolejnych oznaczeniach [14, 15]. Przekonującym kryterium rozpoznania wznowy biochemicznej po radioterapii, zgodnie z rekomendacjami ASTRO, jest stopniowy wzrost stężenia PSA w trzech kolejnych oznaczeniach [16].

#### 12.3.3 Monitorowanie stężenia PSA po prostatektomii radykalnej

Niewykrywalnego stężenia PSA należy się spodziewać w ciągu 3 tygodni po pomyślnie przeprowadzonej prostatektomii radykalnej [17]. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia PSA oznacza, że tkanka produkująca ten antygen jest nadal obecna w organizmie. Uważa się, że po prostatektomii radykalnej jest to wynikiem choroby przetrwałej pod postacią mikroprzerzutów, których wcześniej nie wykryto lub które były niewykrywalne, bądź pozostawienia resztek tkanki nowotworowej w obrębie miednicy mniejszej, związanego prawdopodobnie z istnieniem dodatnich marginesów chirurgicznych. Szybko rosnące stężenie PSA (wysokie tempo wzrostu stężenia PSA, krótki czas podwojenia PSA) wskazuje raczej na obecność przerzutów odległych, natomiast późniejszy i wolniejszy wzrost stężenia PSA przemawia najprawdopodobniej za wznową miejscową. Czas wystąpienia wznowy biochemicznej oraz zróżnicowanie guza są również ważnymi czynnikami prognostycznymi, pozwalającymi na odróżnienie wznowy miejscowej od systemowej [18, 19]. Wykazano, że zarówno w przypadku niedoszczędności miejscowej, jak i przerzutów odległych, stężenie PSA może pozostać niewykrywalne. Zdarza się to jednak niezmiernie rzadko, prawie wyłącznie u chorych, u których charakterystyka histopatologiczna raka jest niekorzystna (rak niezróżnicowany) [20, 21]. Oznacza to, że u chorych, u których histopatologiczne cechy raka są względnie korzystne (< pT3, pN0, Gl.s. < 8), oznaczanie stężenia PSA, łącznie z wywiadem dotyczącym przebiegu choroby, może być jedynym testem wykorzystywanym do obserwacji po prostatektomii radykalnej. Zalecany punkt odcięcia PSA nie powinien być mniejszy niż 0,2 ng/ml. Wykazano, że u chorych, u których stężenie PSA po prostatektomii radykalnej wynosi 0,1–0,2 ng/ml, nie stwierdzano klinicznej ani biochemicznej progresji choroby [22]. Ponadto nie udowodniono korzystnego działania leczenia adjuwantowego, nawet jeśli zastosowano je nawet we wczesnym okresie po prostatektomii u chorych, u których stężenie PSA po operacji było podwyższone. Zagadnienie to należy jednak rozważyć ponownie, jeżeli prowadzone obecnie badania kliniczne wykażą, że wczesne leczenie adjuwantowe po prostatektomii radykalnej wydłuża przeżycie.

#### 12.3.4 Monitorowanie stężenia PSA po radioterapii

Stężenie PSA po radioterapii obniża się wolniej niż po prostatektomii radykalnej. Optymalna wartość odcięcia korzystnego nadiru PSA po radioterapii wzbudza pewne kontrowersje. Wydaje się, że nadir PSA < 1 ng/ml przemawia za korzystnym wynikiem leczenia, przynajmniej w perspektywie 3–5-letniej [23]. Ostatnio sugeruje się jednak, że wartość nadiru PSA powinna być zmniejszona do 0,5 ng/ml. Okazało się bowiem, że wznowa w czasie 40-miesięcznej obserwacji po leczeniu wystąpiła jedynie u 4% chorych, u których nadir PSA < 0,5, oraz u 26% chorych, u których nadir PSA wynosił 0,6–1,0 ng/ml [24]. Czas do osiągnięcia nadiru PSA może być bardzo długi i czasami może wynosić nawet 3 lata.

W przypadku radioterapii również wykazano zależność między czasem podwojenia stężenia PSA oraz umiejscowieniem nawrotu raka; czas podwojenia stężenia PSA u chorych, u których wznowa ma charakter miejscowy, wynosi 13 miesięcy, u chorych zaś, u których umiejscowienie nawrotu raka jest odległe – 3 miesiące [7].

Istnieje zgodność, że wzrost stężenia PSA jest wczesną oznaką niepowodzenia leczenia [19, 31]. W związku z tym ASTRO zdefiniowało wznowę po radioterapii jako zwiększenie stężenia PSA, stwierdzone w trzech kolejnych oznaczeniach niezależnie od wartości nadiru PSA [16]. Istotne jest zrozumienie, że określanie wyniku leczenia na podstawie tej definicji bywa w niektórych sytuacjach trudne. Wobec wykonywania kolejnych oznaczeń stężenia PSA w różnych odstępach czasu, może się zdarzyć, że opóźnienie ostatecznego rozpoznania progresji biochemicznej wynosi kilka lat. Omawiane kryteria trudno jest stosować u chorych poddanych radioterapii i adjuwantowemu lub neoadjuwantowemu leczeniu hormonalnemu.

#### 12.3.5 Badanie palcem przez odbytnicę (DRE)

Badanie to ma na celu określenie obecności jakichkolwiek objawów wznowy miejscowej. Interpretacja tego badania jest bardzo trudna po leczeniu radykalnym, zwłaszcza po radioterapii. Świeżo wykryty guzek powinien budzić podejrzenie wznowy miejscowej. Dalsza diagnostyka przy wykorzystaniu TRUS i biopsji może być uzasadniona, jeżeli histopatologiczne potwierdzenie wznowy miejscowej wpłynie na decyzje terapeutyczne.

Jak zauważono wcześniej, wznowie miejscowej po leczeniu radykalnym może nie towarzyszyć wzrost stężenia PSA [20, 21]. Udowodniono to jednak wyłącznie u chorych z niekorzystnym rozpoznaniem histopatologicznym (rak niezróżnicowany). Zatem oznaczanie stężenia PSA i badanie DRE są najbardziej przydatnym zestawem badań pierwszoplanowych w obserwacji chorych po radioterapii i prostatektomii radykalnej, natomiast oznaczanie stężenia PSA u chorych, u których wynik rozpoznania histopatologicznego był korzystny, może być badaniem jedynym.

#### 12.3.6 Ultrasonografia przezodbytnicza i biopsja

Ultrasonografia przezodbytnicza oraz biopsja nie mają zastosowania do rutynowej obserwacji chorych „bezobjawowych”. TRUS nie może być samodzielnym narzędziem diagnostycznym, może wykazać obecność wznowy miejscowej jedynie w połączeniu z biopsją. Celem tego badania jest potwierdzenie rozpoznania wznowy miejscowej. Jest ono uzasadnione jedynie wtedy, gdy rozpoznanie wznowy miejscowej wpłynie na decyzje terapeutyczne.

Bardziej szczegółowa dyskusja – w rozdz. 14.

##### TRUS i biopsja po prostatektomii radykalnej

Chorych, u których podejrzewa się wznowę na podstawie DRE lub rosnącego stężenia PSA po prostatektomii radykalnej, można poddać biopsji przezodbytniczej. Wycinki pobiera się z widocznych zmian lub z okolicy zespolenia pęcherzowo-cewkowego. Na podstawie jednego badania wykazano, że do ustalenia rozpoznania wznowy miejscowej u jednej trzeciej chorych niezbędna była więcej niż jedna biopsja [33]. Ujemny wynik biopsji nie wyklucza możliwości istnienia wznowy miejscowej. Poszukiwania wznowy miejscowej należy prowadzić mając na uwadze fakt, że radioterapia ratująca (salvage) jest najskuteczniejsza wtedy, gdy jest zastosowana wcześniej, przed wzrostem stężenia PSA do wartości 1 ng/ml [15].

##### TRUS i biopsja po radioterapii

Zasadność wykonywania biopsji stercza po radioterapii budzi duże kontrowersje. Dodatni wynik biopsji po co najmniej 18 miesiącach od radioterapii jest związany z dużym odsetkiem wznów klinicznych [31]. Nie uzasadnia to jednak rutynowego wykonywania TRUS i biopsji u wszystkich chorych [6, 34]. Można nie wykonywać tego badania, jeżeli stężenie PSA utrzymuje się na niezmiennie niskim poziomie i wynik DRE pozostaje bez zmian. TRUS i biopsja mogą być przydatne u (nielicznych) chorych, u których rozważa się zastosowanie ratującego leczenia radykalnego drugiej linii, np. u chorych, u których stężenie PSA < 10 ng/ml i wznowa jest klinicznie i ultrasonograficznie ograniczona do stercza.

#### 12.3.7 Scyntygrafia kości

Celem scyntygrafii kości jest wykrycie przerzutów do tkanki kostnej. Nie zaleca się jej do wykonywania rutynowego u chorych „bezobjawowych”, ale może być wskazana w przypadku podwyższenia stężenia PSA, jeśli wynik tego badania będzie miał wpływ na dalsze postępowanie terapeutyczne. Jest ono także zalecane u chorych z objawami ze strony układu kostnego, ponieważ przerzuty do kości mogą istnieć nawet jeśli stężenie PSA jest nieoznaczalne [20, 21].

W przypadku jedynie niewielkiego wzrostu stężenia PSA u chorych bez objawów klinicznych, u których pierwotne rozpoznanie histopatologiczne było korzystne, scyntyografię kości można odroczyć na pewien czas, ponieważ jej wynik jest prawie zawsze ujemny, jeśli stężenie PSA jest małe. W rzeczywistości u chorych nie otrzymujących adjuwantowego leczenia hormonalnego rzadko się spotyka dodatni wynik scyntygrafii, dopóki stężenie PSA nie przekroczy 40 ng/ml [35]. Nie ma zgodności co do stężenia PSA, które by stanowiło wskazanie do wykonania scyntygrafii kości. W ostatnim czasie zaleca się opóźnienie tego badania do czasu osiągnięcia stężenia PSA 20 ng/ml, pod warunkiem nieistnienia objawów klinicznych ze strony kości [36]. Niemniej badanie to jest wskazane, niezależnie od stężenia PSA, u chorych, u których planowane jest leczenie radykalne drugiej linii.

#### 12.3.8 Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny

Tomografia komputerowa lub MRI nie mają zastosowania do rutynowej obserwacji chorych „bezobjawowych”. Badania te można wykonać u chorych, u których doszło do wznowy biochemicznej (patrz rozdział 14).

Głównym celem CT i MRI jest wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych, badania te nie są jednak elementem obserwacji rutynowej. Większość badań wykonanych u chorych przed limfadenektomią wykazała, że czułość CT/MRI w zakresie wykrywania przerzutów do węzłów chłonnych jest mała [37–39]. Inni autorzy stwierdzili dużą czułość CT w połączeniu z cienkoigłową biopsją aspiracyjną [40].

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących czułości i swoistości CT po leczeniu radykalnym. Z ostatnio opublikowanego doniesienia wynika jednak, że CT może być pomocna do wykrycia przerzutów do węzłów chłonnych u chorych, u których wynik scyntygrafii kości jest ujemny i stężenie PSA > 4 ng/ml [41]. CT/MRI wykorzystuje się do ustalenia dawki promieniowania przed radioterapią wznowy miejscowej po prostatektomii radykalnej.

#### 12.4 Kiedy należy prowadzić obserwację?

U większości chorych, u których leczenie raka stercza kończy się niepowodzeniem, do wznowy dochodzi wcześniej, nawet jeżeli staje się ona klinicznie oczywista dopiero po latach [1–7]. Chorych należy zatem obserwować uważniej w pierwszym roku po leczeniu, kiedy ryzyko wznowy jest największe. Zalecane jest oznaczanie stężenia PSA, wykonywanie DRE i zbieranie wywiadu dotyczącego choroby podstawowej po 3, 6 i 12 miesiącach od operacji, potem co 6 miesięcy do upływu 3 lat od leczenia, a następnie co rok. Celem pierwszej wizyty kontrolnej jest głównie określenie powikłań związanych z leczeniem i udzielenie choremu pomocy w odnalezieniu się w nowej sytuacji. Charakterystyka guza może skłonić do wprowadzenia zmian w tym schemacie, np. chorych na raka źle zróżnicowanego i miejscowo zaawansowanego oraz chorych, u których stwierdzono dodatnie marginesy chirurgiczne należy obserwować znacznie uważniej niż chorych, u których rak był dobrze zróżnicowany, ograniczony do stercza, a marginesy chirurgiczne były ujemne. U chorych „bezobjawowych” w zaawansowanym wieku lub obciążonych chorobami towarzyszącymi dalsza obserwacja może być oczywiście zbyteczna.

#### 12.5 Zasady obserwacji po leczeniu radykalnym

1. U chorych bez objawów klinicznych, jako postępowanie rutynowe zaleca się zebranie wywiadu dotyczącego choroby, określenie stężenia PSA i wykonanie DRE. Badania te należy wykonywać po 3, 6 i 12 miesiącach od leczenia, potem co 6 miesięcy do upływu 3 lat, a następnie co rok.
2. Stężenie PSA > 0,2 ng/ml po prostatektomii radykalnej przeważnie świadczy o istnieniu choroby przetrwałej lub wznowy.
3. Najbardziej wiarygodną oznaką choroby przetrwałej lub wznowy po radioterapii jest raczej rosnące stężenie PSA, a nie określona wartość progowa.
4. Zarówno wyczuwalny guzek, jak i rosnące stężenie PSA w surowicy mogą być objawami wznowy miejscowej.
5. Zastosowanie TRUS i biopsji do rozpoznania wznowy miejscowej jest wskazane, jeśli wykrycie wznowy wpłynie na plan dalszego leczenia. U większości chorych nie jest to konieczne.
6. Przerzuty można rozpoznać na podstawie CT/MRI miednicy mniejszej lub scyntygrafii kości. U chorych „bezobjawowych” badania te można pominąć, jeśli stężenie PSA nie przewyższa 30 ng/ml, jednak liczba danych dotyczących tej kwestii jest skąpa.
7. Nie zaleca się rutynowego wykonywania scyntygrafii kości ani innych badań obrazowych u chorych „bezobjawowych”. Jednak, jeśli chory odczuwa bóle kostne, należy rozważyć wykonanie scyntygrafii kości, niezależnie od stężenia PSA.

#### 12.6 Piśmiennictwo

1. 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;28:555-565.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11590814&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11590814&dopt=Abstract)
2. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48:249-260.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8753737&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8753737&dopt=Abstract)
3. Van den Ouden D, Hop WCJ, Kranse R, Schroder FH. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997;79:203-211.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9052471&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052471&dopt=Abstract)
4. Amling CI, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2001;164:101-105.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10840432&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10840432&dopt=Abstract)
5. 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;168:536-541.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12131304&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12131304&dopt=Abstract)
6. Catton C, Gosporadowicz M, Mui J, Panzarella T, Milosevic M, McLean M, Catton P, Warde P. Clinical and biochemical outcome after conventional dose radiotherapy for localized prostate cancer. *Can J Urol* 2002;9:1444-1452, discussion 1453.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11886597&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11886597&dopt=Abstract)
7. 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;154:1412-1417.
  8. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7544843&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7544843&dopt=Abstract)  
Morgan WR, Zincke H, Rainwater LM, Myers RP, Klee GG. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991;145:319-323.
  9. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1703241&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1703241&dopt=Abstract)  
Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993;149:519-522.
  10. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7679756&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679756&dopt=Abstract)  
Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* 1993;149:516-518.
  11. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7679755&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679755&dopt=Abstract)  
Aus G, Abrahamsson PAS, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998;159:2013-2016, discussion 2016-2017.
  12. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9598509&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9598509&dopt=Abstract)  
Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:297-300.
  13. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9233866&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9233866&dopt=Abstract)  
Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable-prognosis carcinoma of prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-1021.
  14. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9060541&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9060541&dopt=Abstract)  
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;162:293-306.
  15. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10411025&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411025&dopt=Abstract)  
Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.
  16. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10799151&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&dopt=Abstract)  
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.
  17. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9169810&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9169810&dopt=Abstract)  
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;141:1076-1083.
  18. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2468795&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2468795&dopt=Abstract)  
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;43:649-659.
  19. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7513108&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&dopt=Abstract)  
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;152:1821-1825.
  20. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7513108&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&dopt=Abstract)  
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;154:2128-2131.
  21. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7500474&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500474&dopt=Abstract)  
Leibman BD, Dilliougulugil Ö, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995;76:2530-2534.
  22. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8625081&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8625081&dopt=Abstract)  
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;47:878-881.
  23. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8677580&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8677580&dopt=Abstract)  
Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996;156:450-453.
  24. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8683700&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8683700&dopt=Abstract)  
Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA. Radiotherapy for localized prostate

carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997;79:328-336. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9010106&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9010106&dopt=Abstract)

1. **Walsh PC, Partin AW, Epstein JI.**  
Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152: 1831-1836.
4. Blute ML, Seay TM, Bergstralh EJ, Zincke H.  
Long-term hazard of progression with clinically localized prostate cancer (PC) treated with radical prostatectomy (RP): continued risk of failure after 5 years. *J Urol* 1996; 155: 649A.
5. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Wright GL Jr, Kolm P, Ragle R.  
Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of prostate. *Urology* 1993; 42: 13-20.
6. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE.  
The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1991; 68: 2370-2377.
8. Catalona WJ, Basler JW.  
Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905-907.
9. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett OM, Lieber MM, Martin SK, Oesterling JE.  
Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2254-2263.
10. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, Cox JO, Perez CA, Sause WT, Ooggett SR, Rubin P.  
Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 935-939.
11. Mettlin CJ, Murphy GP, Sylvester J, McKee RF, Morrow M, Winchester OP.  
Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons. *Cancer* 1997; 80: 1875-1881.
12. Pedersen K, Herder A.  
Radical retropubic prostatectomy for localized prostatic carcinoma: a clinical and pathological study of 201 cases. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 219-224.
13. Baert L, Elgamal AA, van Poppel H.  
Complications of radical prostatectomy. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag: Berlin, 1996: 139-156.
14. Coetzee U, Hars V, Paulson DF.  
Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996; 47: 232-235.
15. van der Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML.  
Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49: 65-70.
16. PontesJE.  
Role of surgery in managing local recurrence following external beam radiation therapy. *Urol Clin North Am* 1994;
19. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA.  
Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149: 519-522. 21: 701-706.
17. Miller RJ, Cohen JK, Schuman BA, Merlotti L.  
Percutaneous transperineal cryoablation of the prostate as salvage therapy for post-radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1510-1514.
18. Morgan WR, Lincke H, Rainwater LM, Myers RP, Klee GG.  
Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991; 145: 319-323.
20. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K.  
Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998; 159: 2013-2017.
31. Crook JM, Bahadur VA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA.  
Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pre-treatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997; 79: 328-336.
33. Connolly JA, Shinohara K, Preszti JC Jr, Carroll PR.  
Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996; 47: 225-231.
34. Scardino PT.  
The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1983; 1: 243-251.
35. Cher ML, Bianco F J, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP.

- Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387-1391.
36. Van Poppel H, Elgamal AA, Goethuys H, de Ridder D, Van de Voorde WM, Oyen RH, Baert L. Patterns of failure in surgically treated patients. In: *Carcinoma of the Prostate: Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag:Berlin. 1996. 125-137.
  37. Hricak H, Dooks GC, Jettrey RB, Avallone A, Jakobs D. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 331-336.
  38. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in staging of carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 315-318.
  39. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 621-626.
  40. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde WM, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994; 151: 1310-1314.
  41. Seltzer M, Barbaric Z, Beldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 1322-1328.

## 13. OBSERWACJA: PO LECZENIU HORMONALNYM

### 13.1 Wprowadzenie

U wielu chorych leczonych hormonalnie występują przerzuty lub naciekanie pozasterczowe w momencie rozpoznania raka. W odniesieniu do tych chorych trzeba zmodyfikować schemat obserwacji, ponieważ wznowa biochemiczna bywa u nich wyrazem gwałtownej progresji „objawowej”. Odmienną grupę stanowią chorzy, u których progresja biochemiczna występuje po leczeniu radykalnym. Przebieg choroby u tych chorych bywa na ogół powolniejszy.

### 13.2 Dlaczego należy prowadzić obserwację?

Głównymi celami obserwacji tej grupy chorych są: monitorowanie odpowiedzi na leczenie, zapewnienie dobrej współpracy z chorym (*compliance*), wykrycie możliwych powikłań leczenia hormonalnego oraz uzyskanie wskazówek co do modyfikacji paliatywnego leczenia objawowego w momencie powstania hormonooporności raka. Należy jednak sprecyzować przydatność badań dodatkowych w odniesieniu do różnych stadiów zaawansowania choroby, aby uniknąć wykonywania niepotrzebnych badań i nadmiernych kosztów. Stosowanie ścisłych zaleceń odnośnie do wykonywania badań w ramach obserwacji może być użyteczne tylko wtedy, gdy w przypadku progresji choroby można zastosować skuteczne leczenie. Dotychczas nie rozstrzygnięto, czy chorych na raka hormonoopornego (HRCaP) należy leczyć hormonalnie bez zwłoki, czy leczenie można zastosować z opóźnieniem. Dlatego program obserwacji tych chorych trzeba określić indywidualnie. Wiedza zdobyta dotychczas nie umożliwiła sformułowania ścisłych zaleceń odnośnie do badań, które należałoby wykonywać w czasie obserwacji chorych leczonych hormonalnie.

### 13.3 W jaki sposób należy prowadzić obserwację?

#### 13.3.1 Monitorowanie stężenia PSA

PSA jest dobrym markerem, za którego pomocą można śledzić przebieg CaP z przerzutami i jest bardziej wiarygodny niż PAP. Wielu autorów oceniało wartość prognostyczną stężenia PSA (przewidywanie czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne) na podstawie wstępnych stężeń PSA przed leczeniem, albo zmniejszenia stężenia PSA w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [1, 2]. Początkowe stężenie PSA może odzwierciedlać rozległość przerzutów, jednak niektóre guzy źle zróżnicowane nie wydzielają PSA. Wartość prognostyczna tego miernika jest różnie oceniana w literaturze, dlatego nie należy go wykorzystywać do przewidywania czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [3].

Odpowiedź na leczenie można ocenić, wykorzystując zmianę stężenia PSA w surowicy jako zastępczy punkt końcowy po rozpoczęciu leczenia hormonalnego. Zmniejszenie stężenia PSA można wyrazić w postaci stężenia PSA całkowitego oznaczonego po 3 lub 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w postaci nadiru PSA podczas leczenia lub tempa spadku stężenia PSA [2, 4, 5]. Uważa się, że wielkość stężenia PSA po 3 i/lub 6 miesiącach leczenia hormonalnego ma znaczenie rokownicze [3, 5–7]. Jednak nie określono wartości tego kryterium u poszczególnych chorych [5, 8]. Prawdopodobieństwo długotrwałego utrzymywania się odpowiedzi na leczenie hormonalne jest największe u chorych, u których stężenie PSA po 3 i 6 miesiącach jest prawidłowe lub nieoznaczalne.

Po wstępnej fazie odpowiedzi na leczenie hormonalne, należy regularnie obserwować chorych pod kątem rozpoznania raka hormonoopornego i leczenia jego powikłań, ponieważ kliniczna progresja choroby u chorych na CaP M1 występuje po średnio 12–18 miesiącach leczenia. Dobrze wiadomo, że regularna kontrola stężenia PSA u chorych

„bezobjawowych” umożliwiają wcześniejsze rozpoznanie wznowy biochemicznej, ponieważ wzrost PSA zazwyczaj o kilka miesięcy poprzedza wystąpienie objawów klinicznych [1, 9, 10]. Należy jednak podkreślić, że PSA nie jest wiarygodnym markerem wznowy i nie może być jedynym miernikiem stosowanym w ramach obserwacji.

Kliniczną progresję choroby stwierdzano u 15–34% chorych, u których stężenie PSA było prawidłowe [9, 11].

Występowanie progresji raka pomimo prawidłowego stężenia PSA u chorych poddanych blokadzie androgenowej mogą tłumaczyć dwa mechanizmy. Po pierwsze, aktywność antyandrogenowa i obniżenie stężenia PSA podczas leczenia hormonalnego nie zawsze są proporcjonalne do redukcji objętości guza [10, 12–16]. Po drugie, podczas leczenia hormonalnego w obrębie guza zwiększa się odsetek słabo zróżnicowanych komórek, które wydzielają mniej PSA [17–20].

### 13.3.2 Kreatynina, hemoglobina i czynność wątroby

Monitorowanie stężenia kreatyniny ma pewną wartość, ponieważ w przypadku zaawansowanego CaP pozwala rozpoznać zastój w górnych drogach moczowych, który może wymagać odbarczenia, np. przez przeszkorną przetokę nerkową lub umieszczenie cewnika podwójnie zagiętego w górnych drogach moczowych. Stężenie hemoglobiny i czynnościowe testy wątroby mogą sugerować progresję choroby i/lub toksyczność leczenia hormonalnego, co może skłonić do przerwania hormonoterapii (np. hepatotoksyczne działanie antyandrogenów niesteroidowych). Trzeba jednak pamiętać, że w czasie leczenia, które eliminuje wydzielanie androgenów, dochodzi do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o około 20% [21].

Oznaczanie stężenia fosfatazy zasadowej oraz jej izoenzymów swoistych dla tkanki kostnej można wykorzystywać do oceny chorych na CaP M1b. Zaletą tych markerów jest ich niezależność od leczenia hormonalnego.

Należy podkreślić, że zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy może być następstwem osteoporozy wywołanej przez leczenie, które hamuje wydzielanie androgenów [22]. Wobec tego pomocne jest oznaczanie stężenia frakcji kostnej fosfatazy zasadowej.

### 13.3.3 Monitorowanie stężenia PAP, zdjęcia rentgenowskie kości, USG i zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej

Monitorowanie stężenia PAP przestało mieć jakąkolwiek wartość w momencie wprowadzenia oznaczania PSA [9]. U chorych „bezobjawowych”, u których stężenie PSA jest prawidłowe, nie należy rutynowo wykonywać zdjęć rtg kości podczas kolejnych wizyt kontrolnych, ponieważ progresję choroby można w bardziej wiarygodny sposób rozpoznać monitorując stężenie PSA, co mniej kosztuje [23–25] [21–23]. Ponadto interpretacja radiogramów kości bywa trudna, a obecność nowych miejsc resorpcji kości lub postęp istniejących wcześniej zmian u chorych bez objawów klinicznych nie wymagają modyfikacji postępowania terapeutycznego. W przypadku klinicznego lub laboratoryjnego podejrzenia progresji choroby wskazane może być wykonanie zdjęcia rtg klatki piersiowej albo ultrasonograficznego badania nerek lub wątroby, a także TRUS. Badania te nie są jednak zalecane do wykonywania rutynowego u chorych „bezobjawowych”. U chorych na raka hormonoopornego badania kontrolne trzeba dobierać indywidualnie tak, aby na ich podstawie prowadzić postępowanie mające na celu utrzymanie dobrej jakości życia chorego.

## 13.4 Kiedy należy prowadzić obserwację?

Po rozpoczęciu leczenia hormonalnego zaleca się kontrolę po 3 i po 6 miesiącach.

### 13.4.1 Chorzy na CaP bez przerzutów (M0)

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

### 13.4.2 Chorzy na CaP z przerzutami (M1)

W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie (poprawa objawowa, dobry stan psychiczny, dobra współpraca z chorym, stężenie PSA < 4 ng/ml) wizyty kontrolne wyznacza się co 3–6 miesięcy. Chorych przyjmujących antyandrogeny należy obserwować uważnie, ponieważ w momencie progresji choroby korzystne może być odstawienie antyandrogenów.

### 13.4.3 Chorzy na CaP hormonoopornego

Chorzy, których choroba postępuje lub którzy nie spełniają kryteriów wymienionych powyżej, wymagają indywidualnego schematu wizyt kontrolnych.

## 13.5 Zasady obserwacji po leczeniu hormonalnym

1. Chorych należy poddać badaniom kontrolnym po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Do rutynowych badań należą: oznaczenie stężenia PSA, DRE oraz ocena odpowiedzi na leczenie i ewentualnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.
2. Sposób obserwacji należy dobierać indywidualnie, w zależności od objawów klinicznych, czynników prognostycznych i zastosowanego leczenia.
3. U chorych na CaP M0, u których odpowiedź na leczenie jest dobra, wizyty kontrolne wyznacza się co 6 miesięcy, powinny one obejmować co najmniej zebranie wywiadu dotyczącego choroby podstawowej, DRE i oznaczenie stężenia PSA w surowicy.
4. U chorych na CaP M1, u których odpowiedź na leczenie jest dobra, wizyty kontrolne należy wyznaczać



co 3–6 miesięcy. W obserwacji należy uwzględnić co najmniej wywiad dotyczący choroby podstawowej, DRE i oznaczenie stężenia PSA w surowicy, a często także stężenia hemoglobiny, kreatyniny i fosfatazy zasadowej w surowicy.

5. W przypadku progresji choroby, lub braku odpowiedzi na zastosowane leczenie, obserwacja musi być zindywidualizowana.
6. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań obrazowych u chorych w stanie stabilnym.

### 13.6 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;138:1181-1184. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2444720&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2444720&dopt=Abstract)
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;20:749-756. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7505983&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7505983&dopt=Abstract)
4. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990;144:1415-1419. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1700155&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1700155&dopt=Abstract)
5. Matzkin H, Eber P, Tood B, van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prognostic cancer. *Cancer* 1992;70:2302-2308. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1382828&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1382828&dopt=Abstract)
6. Smith JA Jr, Lange PH, Janknegt RA, Abbou CC, deGery A. Serum markers as a predictor of response duration and patients survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:1329-1334. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9120932&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9120932&dopt=Abstract)
7. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment on adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol* 1989;141:1088-1090. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2468797&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2468797&dopt=Abstract)
8. Blackledge GR, 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:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7513530&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513530&dopt=Abstract)
9. Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Thibeault MM, Tremblay M, Labrie F. Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146:1064-1067, discussion 1067-1068. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1716697&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1716697&dopt=Abstract)
10. Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J Urol* 1991;145:802-806. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1706440&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1706440&dopt=Abstract)
11. Fossa SD, Waehre H, Paus E. The prognostic significance of prostate cancer. *Br J Cancer* 1992;66:181-184. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1379059&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1379059&dopt=Abstract)
12. Csapo Z, Brand K, Walther R, Fokas K. Comparative experimental study of the serum prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in serially transplantable human prostatic carcinoma lines in nude mice. *J Urol* 1988;140:1032-1038. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2459419&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2459419&dopt=Abstract)
13. Gleave ME, Hsieh JT, Wu HC, von Eschenbach AC, Chung LW. Serum prostate specific antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumors are determined by tumor volume and endocrine and growth factors. *Cancer Res* 1992;52:1598-1605. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1371718&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1371718&dopt=Abstract)
14. Grignon D, Troster M. Changes in immunohistochemical staining in prostatic adenocarcinoma following diethylstilbestrol therapy. *Prostate* 1985;7:195-202. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2413432&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2413432&dopt=Abstract)
15. Henttu P, Liao S, Vihko P. Androgens up-regulate the acid human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. *Endocrinology* 1992;130:766-772. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1370795&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1370795&dopt=Abstract)
16. Young CY, Montgomery BT, Andrews SPE, Qui SD, Bilhartz DL, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Res* 1991;51:3748-3752. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1712248&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1712248&dopt=Abstract)
17. Keillor JS, Aterman K. The response of poorly differentiated prostatic tumours to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol* 1987;137:894-896. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2437333&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2437333&dopt=Abstract)
18. 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 tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990;143:747-752.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1690309&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1690309&dopt=Abstract)

19. Stege R, Tribukait B, Lundh B, Carlstrom K, Pousette A, Hasenson M. Quantitative estimation of tissue prostate specific antigen, deoxyribonucleic acid ploidy and cytological grade in fine needle aspiration biopsies for prognosis of hormonally treated prostatic carcinoma. J Urol 1992;148:833-837.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1380992&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1380992&dopt=Abstract)
20. Montgomery BT, Young CY, Bilhartz DL, Andrews PE, Prescott JL, Thompson NF, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA), glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line, LNCaP. Prostate 1992;21:63-73.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1379363&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1379363&dopt=Abstract)
21. 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;79:933-941.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9202563&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9202563&dopt=Abstract)
22. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology 2001;58(2 Suppl 1):101-107.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11502461&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502461&dopt=Abstract)
23. 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;70:295-298.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1384920&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1384920&dopt=Abstract)
24. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-923.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1707989&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1707989&dopt=Abstract)
25. 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;65:861-864.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1384917&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1384917&dopt=Abstract)

21. 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; 70: 295-298.

22. Oesterling JE.

Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991; 145: 907-920.

23. 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: 861-864.

## 14. POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WZNOWY BIOCHEMICZNEJ WYSTĘPUJĄCEJ PO LECZENIU RADYKALNYM

### 14.1 Wzrost stężenia PSA po leczeniu radykalnym

Stosowanie metod mających na celu wyeliminowanie nowotworu, takich jak prostatektomia radykalna i radioterapia radykalna, jest uzasadnionym postępowaniem leczniczym w przypadku CaP bez przerzutów. Udoskonalenie techniki chirurgicznej oraz technik napromieniania doprowadziło do poprawy skuteczności i zmniejszenia ryzyka powikłań leczenia radykalnego.

Jednak, mimo tych osiągnięć, nadal istnieje znaczne ryzyko nawrotu raka po leczeniu radykalnym – odsetek chorych, u których w okresie 3–5 lat od leczenia radykalnego dochodzi do nawrotu miejscowego lub do powstania przerzutów sięga 25% [1–4].

W ostatnim dziesięcioleciu zmieniono definicję określenia: „niepowodzenie leczenia” (*treatment failure*). Wcześniej „niepowodzenie leczenia” określano jako „nawrót kliniczny” (*clinical recurrence*) stwierdzany na podstawie 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 [5].

#### 14.1.1 Definicja progresji PSA

Przypomnijmy: granica stężenia PSA, której przekroczenie świadczy o niepowodzeniu leczenia metodą prostatektomii radykalnej oraz metodą radioterapii, jest odmienna. Przyjęto, że o nawrocie CaP po załonowej prostatektomii radykalnej świadczy stężenie PSA wynoszące 0,2 ng/ml w dwóch kolejnych oznaczeniach [6, 7]. Przekonującym kryterium

rozpoznania wznowy biochemicznej po radioterapii, zgodnie z rekomendacjami ASTRO, jest stopniowy wzrost stężenia PSA w trzech kolejnych oznaczeniach [8].

#### 14.1.2 Częstość występowania nawrotu PSA

Do nawrotu PSA dochodzi u około 25% chorych w okresie 3–5 lat po prostatektomii radykalnej lub radioterapii radykalnej [1–4, 7].

#### 14.1.3 Nawrót miejscowy lub uogólniony

Zasadnicze znaczenie dla dalszego postępowania, po wykryciu wznowy biochemicznej, ma rozstrzygnięcie, czy nawrót CaP 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 [9].

Stężenie PSA po prostatektomii radykalnej oznacza się częściej. Ważnymi miernikami, ułatwiającymi odróżnienie wznowy miejscowej od uogólnionej, są: tempo wzrostu stężenia PSA (PSAV – *PSA velocity*) oraz czas podwojenia stężenia PSA (PSADT – *PSA doubling time*). Wzrost stężenia PSA (nawrót biochemiczny) w okresie pierwszych 2 lat po leczeniu chirurgicznym przemawia za wznową uogólnioną [9]. Wykazano, że mediana PSADT w przypadku wznowy uogólnionej wynosi 4,3 miesiąca, a w przypadku wznowy miejscowej – 11,7 miesiąca [10]. Na podstawie jednego badania [11] stwierdzono, że PSAV u 94% chorych, u których wystąpił nawrót miejscowy, wynosiło < 0,75 ng/ml/rok, u 56% chorych zaś, u których doszło do nawrotu uogólnionego, > 0,75 ng/ml/rok.

Jeśli u chorego stwierdza się wznowę biochemiczną, warto ponownie przyjrzeć się wynikowi badania histopatologicznego wykonanego po operacji. U chorych, u których cechy CaP były niekorzystne (pT3b, N1, rak źle zróżnicowany), zwykle dochodzi do wznowy zarówno miejscowej, jak i uogólnionej.

#### 14.1.4 Ocena progresji PSA

W ostatnich latach u większości chorych, u których stwierdza się progresję po leczeniu radykalnym, wykonuje się badania rentgenowskie lub biopsję okolicy po usuniętym sterzu oraz zespolenia pęcherzowo-cewkowego w celu potwierdzenia nawrotu raka wykrytego początkowo na podstawie oznaczenia stężenia PSA. 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. [11] wykazali, że wznowa biochemiczna poprzedza wznowę kliniczną o 6–48 miesięcy.

W przypadku wzrostu stężenia PSA po leczeniu radykalnym tradycyjnie wykonuje się scyntygrafię 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. [12] ocenili 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 tylko w 4,1% oraz 27% scyntygrafii; najmniejsze stężenie PSA u chorych nieleczonych hormonalnie, u których wynik scyntygrafii był dodatni, wynosiło 46 ng/ml, u chorych zaś poddanych uzupełniającemu leczeniu hormonalnemu – 15,47 ng/ml. Prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku scyntygrafii u chorych, u których stężenie PSA nie przewyższa 40 ng/ml, wynosi 5%. Jednak Johnstone i wsp. [13] wykazali, że różni się ono nieco w grupie poddanych załonowej prostatektomii radykalnej oraz w grupie poddanych radioterapii i wynosi odpowiednio 5% oraz 30%.

Dane dotyczące wyników tomografii komputerowej brzucha i miednicy, wykonanej z powodu jedynie wznowy biochemicznej po leczeniu radykalnym, są skąpe. Jedno niewielkie badanie wykazało, że odsetek chorych, u których stężenie PSA przewyższało 4 ng/ml i u których na podstawie CT stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych, wyniosł 50%. Inni badacze są zdania, że wartość CT u chorych, u których stężenie PSA nie przewyższa 30–40 ng/ml lub PSAV przewyższa 20 ng/ml/rok, jest bardzo ograniczona [14].

Innowacyjnym postępowaniem diagnostycznym jest wykonanie immunoscyntygrafii z użyciem przeciwciała monoklonalnego znakowanego radioizotopem, swoistego w stosunku do PSMA (<sup>111</sup>indium capromab pendetide). Ogólna dokładność tej metody, stosowanej w celu wykrycia miejsca nawrotu CaP u chorych, u których jedynym przejawem nawrotu po załonowej prostatektomii radykalnej jest wznowa biochemiczna, sięga 81% [15, 16]. 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. Jednak doświadczenie kliniczne dotyczące tego badania jest zbyt ograniczone, aby badanie to można było zalecać do stosowania rutynowego.

Badaniem stosowanym powszechnie w celu wyłączenia nawrotu miejscowego po prostatektomii radykalnej lub radioterapii radykalnej jest biopsja zespolenia pęcherzowo-cewkowego i jego okolicy lub biopsja sterza (po radioterapii), wykonywana pod kontrolą TRUS. Niemniej rutynowe wykonywanie tego rodzaju biopsji po prostatektomii radykalnej nie wydaje się uzasadnione, ponieważ zgodność jej wyniku ze stanem rzeczywistym wynosi tylko 54% [17–20], jedynie w przypadku dodatniego wyniku DRE lub wykrycia ogniska hypoechogenego na podstawie TRUS wzrasta do około 80%. Ponadto stwierdzono silną zależność między odsetkiem dodatnich wyników biopsji i stężeniem PSA – odsetki dodatnich wyników biopsji, jeśli stężenie PSA wynosi < 0,5 ng/ml lub > 2,0 ng/ml, wynoszą odpowiednio 28% i 70% [17–20]. Na podstawie tych spostrzeżeń można stwierdzić, że rutynowe wykonywanie biopsji zespolenia pęcherzowo-cewkowego

nie jest wskazane, natomiast oznaczanie stężenia PSA oraz określanie PSADT jest postępowaniem wystarczającym w ramach praktyki klinicznej. Ponadto przeżycie wolne od wznowy PSA (*PSA-free survival*) chorych, u których istnienie wznowy miejscowej potwierdzono na podstawie biopsji, nie różni się istotnie od przeżycia chorych, u których o wznowie świadczy jedynie nawrót biochemiczny.

Zgodnie z rekomendacjami ASTRO, nie należy wykonywać rutynowo biopsji z powodu nawrotu biochemicznego po radioterapii, wyjąwszy chorych, u których rozważa się możliwość zastosowania ratującej prostatektomii radykalnej lub innych metod leczenia ratującego [21].

## 14.2 Postępowanie lecznicze w przypadku nawrotu wyłącznie biochemicznego

### 14.2.1 Nawrót wyłącznie biochemiczny (PSA) po załonowej prostatektomii radykalnej

Metodami, które należy rozważyć, są: obserwacja, radioterapia obszaru po usuniętym sterczu, (całkowita) blokada androgenowa, przerywana blokada androgenowa, leczenie skojarzone antyandrogen + inhibitor 5- $\alpha$ -reduktazy, a nawet chemio-hormonoterapia. Te same metody można stosować z powodu nawrotu biochemicznego po radioterapii radykalnej. Ponadto, w odniesieniu do starannie dobranych chorych, można rozważyć: prostatektomię ratującą, krioterapię i brachyterapię.

### 14.2.2 Radioterapia z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego

Radioterapii, wykonywanej z powodu nawrotu wyłącznie biochemicznego po załonowej prostatektomii radykalnej, poświęcono wiele badań. Oceniono w nich wiele czynników przepowiadających wynik leczenia, pomocnych do wyboru metody: obserwacja, radioterapia, leczenie hormonalne.

Na podstawie wielu badań potwierdzono, że stężenie PSA oznaczone przed radioterapią ma znaczenie kluczowe dla ostatecznego jej wyniku [22–30]. Wu i wsp. [22] oraz Schild i wsp. [23], przyjąwszy graniczną wartość stężenia PSA oznaczonego przed radioterapią, wynoszącą 2,5 ng/ml, stwierdzili, że wskaźniki przeżycia wolnego od choroby wynoszą 53% i 76% (dla PSA  $\leq$  2,5 ng/ml) oraz 8% i 26% (dla PSA > 2,5 ng/ml). Forman i wsp. [24] wykazali, że wskaźniki przeżycia wolnego od choroby chorych, u których wystąpił nawrót jedynie biochemiczny, wyrażający się stężeniem PSA  $\leq$  2,0 ng/ml lub > 2,0 ng/ml, wynoszą odpowiednio 83% oraz 33%. Z kolei Nudel i wsp. [25] następująco ocenili wskaźniki przeżycia wolnego od choroby chorych, poddanych radioterapii z powodu wznowy wyłącznie biochemicznej po prostatektomii radykalnej: 58% w grupie, w której stężenie PSA wynosiło  $\leq$  1,0 ng/ml oraz 21% w przypadku PSA > 1,0 ng/ml. Na podstawie tych danych ASTRO opublikowało konsens, w którym zaleca się napromienianie dawką co najmniej 64 Gy, jeśli stężenie PSA po załonowej prostatektomii radykalnej wynosi < 1,5 ng/ml [21]. Jednak nadal brakuje danych pochodzących z prospektywnych badań z randomizacją, a wszystkie badania przeprowadzone dotychczas nie dostarczyły wyników obserwacji długoterminowych; dlatego nie wiadomo, jaki jest wpływ radioterapii na przeżycie.

Bezpośrednie zastosowanie hormonoterapii może się okazać postępowaniem korzystniejszym (od radioterapii) u chorych, u których występują następujące cechy: duże stężenie PSA przed operacją (> 20 ng/ml), rozległe dodatnie marginesy chirurgiczne, rozległe naciekanie pozasterczowe raka (pT3b, pTxpN1) [26–30]. Opinię tę sformułowano na podstawie badania opublikowanego ostatnio [27], które wykazało, że radioterapia wykonana z powodu wznowy jedynie biochemicznej po prostatektomii radykalnej nie doprowadziła do opanowania choroby (okres wolny od choroby) u żadnego spośród chorych, u których występowały następujące cechy: złośliwość według skali Gleasona 8, pT3b lub pTxpN1. Również inni badacze donieśli, że wskaźniki przeżycia bez choroby po radioterapii ratującej nie są dobre [28–30].

### 14.2.3 Leczenie hormonalne

Natychmiastowe zastosowanie hormonoterapii należy rozważyć w odniesieniu do chorych, u których stwierdza się niekorzystne czynniki prognostyczne po prostatektomii radykalnej, sugerujące możliwość istnienia raka uogólnionego; czynnikami tymi są: stężenie PSA wynoszące przed prostatektomią > 20 ng/ml, pT3b, pTxN1, rozległe dodatnie marginesy chirurgiczne.

Dopóki nie będą dostępne wyniki odpowiednich badań prospektywnych przeprowadzonych z randomizacją, dopóty trudne będzie sformułowanie zaleceń odnośnie do optymalnego leczenia wznowy jedynie biochemicznej po załonowej prostatektomii radykalnej lub radioterapii radykalnej. Dotychczas przeprowadzono tylko kilka badań dotyczących oceny przydatności klinicznej wczesnej blokady androgenowej w przypadku CaP zaawansowanego miejscowo (M0) oraz CaP z przerzutami [31, 32]. Jeśli jest prawdą, że nawrót jedynie biochemiczny po prostatektomii radykalnej występuje głównie u chorych na CaP pTxN1M0, to leczenie hormonalne powinno być korzystne dla niektórych chorych, u których prawdopodobieństwo istnienia przerzutów ukrytych jest duże. Istnieje kilka dowodów że stosowanie maksymalnej blokady androgenowej (MAB) przyczynia się do poprawy przeżycia chorych na CaP z przerzutami minimalnymi. Dlatego można się spodziewać, że chorzy, u których występuje nawrót jedynie biochemiczny, powinni odnieść dzięki MAB taką samą korzyść pod względem przeżycia [33, 34]. Biorąc pod uwagę, że wspomniana korzyść jest tylko domniemana, nie można nie docenić niepożądanych działań tradycyjnego leczenia hormonalnego, takich jak uderzenia gorąca, utrata libido, impotencja, zmniejszenie masy mięśni i osteoporoza.

Badania, przeprowadzone ostatnio, wykazały, że wymienionych działań niepożądanych można uniknąć stosując leczenie antyandrogenem. Najczęstszymi objawami niepożądanymi, występującymi w czasie leczenia antyandrogenami chorych na raka ograniczonego do stercza lub zaawansowanego miejscowo, są ginekomastia i ból piersi, natomiast

częstość występowania uderzeń gorąca, utraty libido oraz impotencji jest u nich znamiennej mniejsza niż u leczonych agonistami LHRH lub MAB [35]. Ponadto ryzyko progresji stwierdzonej obiektywnie okazało się znamiennej mniejsze u chorych leczonych bicalutamidem w dawce 150 mg dziennie [36].

Leczenie antyandrogenami jest atrakcyjną alternatywą innych metod hormonalnego leczenia nawrotu wyłącznie biochemicznego, zwłaszcza dla mężczyzn młodych i skądinąd zdrowych. Bezwzględne stosowanie leczenia hormonalnego można rozważyć w odniesieniu do chorych poddanych prostatektomii radykalnej, u których stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze (stężenie PSA wynoszące przed operacją > 20 ng/ml, pT3b, pTxN1, rozległe dodatnie marginesy chirurgiczne), sugerujące istnienie przerzutów. Innymi, nietradycyjnymi metodami hormonoterapii stosowanej z powodu nawrotu jedynie biochemicznego są: przerywane leczenie hormonalne (IAD – *intermittent androgen deprivation*) oraz leczenie skojarzone antyandrogenem i inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy [37–44].

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 stosowana rutynowo w praktyce klinicznej, mimo jej potencjalnych zalet. Podsumowując serie chorych, poddanych IAD z powodu nawrotu jedynie biochemicznego [37–41], należy podkreślić, że stężenia PSA, zarówno w momencie rozpoczęcia leczenia, jak i w chwili jego zakończenia, były w różnych seriach wysoce odmienne. Niemniej po obserwacji, której mediana wynosiła 26,6 miesiąca, nie stwierdzono progresji CaP do fazy hormonooporności (HRCaP) u żadnego chorego.

W ramach kilku badań stosowano finasteryd z flutamidem (oba leki działają synergistycznie w sterzcu – jeden z nich hamuje konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu, drugi blokuje cytoplazmatyczne receptory dihydrotestosteronu) do leczenia chorych, u których wystąpiła wznowa jedynie biochemiczna [42–44]. W badaniu opublikowanym ostatnio [44], obejmującym 73 chorych, stosowano finasteryd (10 mg dziennie) i flutamid w małej dawce (250 mg dziennie) – leczenie to w ciągu 6 miesięcy doprowadziło do obniżenia stężenia PSA do wartości nadiru, których średnia wynosiła 1,35 ng/ml; jednak nadir PSA wynoszący < 0,2 ng/ml stwierdzono tylko u 62% leczonych. Po obserwacji, trwającej średnio 15 miesięcy, u żadnego chorego nie doszło do progresji, która by wymagała zastosowania tradycyjnego leczenia hormonalnego. Niemniej konieczne jest przeprowadzenie badań z dłuższym czasem obserwacji oraz badań fazy III z randomizacją, w których by zastosowano nowoczesne antyandrogeny wywołujące mniej działań ubocznych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby.

### 14.3 Obserwacja

Obserwacja, jako postępowanie jedyne, może być wartościowym sposobem postępowania w odniesieniu do chorych, u których złośliwość raka określono według skali Gleasona na nie więcej niż 7, nawrót biochemiczny wystąpił po nie mniej niż 2 latach od operacji oraz PSADT jest dłuższy niż 10 miesięcy. Mediana czasu do powstania przerzutów powinna u tych chorych wynosić 8 lat, a mediana czasu od wystąpienia przerzutów do zgonu powinna wynosić 5 lat [5].

### 14.4 Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej (PSA) po radioterapii

W razie niepowodzenia radioterapii, oprócz hormonoterapii lub obserwacji, u wybranych chorych można rozważyć wykonanie prostatektomii ratującej lub ratującej kriochirurgii [45–50].

#### 14.4.1 Ratująca prostatektomia radykalna z powodu niepowodzenia radioterapii

Ratująca prostatektomia radykalna z dostępu załonowego nie jest akceptowana powszechnie, ponieważ wiąże się z dużym ryzykiem powikłań (nietrzymanie moczu, nawrót miejscowy, uszkodzenie odbytnicy). Jednak u chorych starannie dobranych metoda ta może się przyczynić do uzyskania długotrwałego przeżycia bez cech raka. Trzeba podkreślić, że większość publikacji na temat tej operacji 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 operacja musiała polegać na wytrzewieniu przednim lub ekstyrpacji z powodu znacznej rozległości miejscowej raka, sięgały 60%. Odsetki chorych, u których po operacji doszło do wznowy miejscowej, były duże, a średni czas do progresji wynosił tylko 1,3 roku [45–48].

Współczesne doniesienia przedstawiają bardziej optymistyczne wyniki prostatektomii ratującej. Gheiler i wsp. [50] 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 uzyskano w tej serii u 68% chorych, u których stężenie PSA wynosiło 10 ng/ml, oraz u 27% chorych, u których stężenie PSA było większe. Seria przedstawiona przez Garzotto i Wajsmiana [49] obejmowała 24 chorych poddanych radykalnej cystoprostatektomii lub radykalnej prostatektomii poprzedzonej neoadjuwantowym leczeniem hormonalnym (*androgen deprivation*). Częstość występowania dodatnich marginesów chirurgicznych była mniejsza u chorych leczonych hormonalnie (21%). 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, w której marginesy chirurgiczne były dodatnie. Vaidya i Soloway [51] wykazali, że częstość występowania powikłań po prostatektomii ratującej jest mała, trzymanie moczu po tej operacji jest dobre oraz że do nawrotu biochemicznego doszło tylko u jednego chorego po 36 miesiącach od operacji.

Ogólnie mówiąc, wykonanie ratującej prostatektomii radykalnej z dostępu załonowego można rozważać u chorych nie obciążonych chorobami współistniejącymi, których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat oraz

u których rak jest nadal ograniczony do stercza ( T2, złośliwość raka według klasyfikacji Gleasona < 7, stężenie PSA przed operacją < 10 ng/ml). U pozostałych chorych trudno jest ocenić stopień zaawansowania raka przed operacją, z powodu zmian będących następstwem radioterapii. Dlatego ryzyko konieczności wykonania u nich wytrzewienia przedniego lub ekstyrpacji jest duże, również duże jest ryzyko powikłań, a prawdopodobieństwo uzyskania długiego przeżycia swoistego dla choroby jest u nich ograniczone.

#### 14.4.2 Ratująca kriochirurgia z powodu niepowodzenia radioterapii

Ratującą kriochirurgię zaproponowano jako alternatywę ratującej prostatektomii, stwarzającą mniejsze ryzyko powikłań i jednakową skuteczność. Liczba badań dotyczących tej metody leczenia jest znikoma, a jej wyniki nie są zbyt obiecujące. Pfisters i wsp. [52] opisali 150 chorych poddanych ratującej kriochirurgii z powodu nawrotu PSA po radioterapii (n = 110) lub innych metodach intensywnego leczenia (n = 40). Po obserwacji wynoszącej średnio 13,5 miesiąca u 58% chorych doszło do wnowy biochemicznej, a niewykrywalne stężenie PSA stwierdzono tylko u 31% chorych. Powikłania kriochirurgii ratującej były znaczne i wystąpiły u właściwie wszystkich chorych. Powikłaniami zasadniczymi były: nietrzymanie moczu (73%), objawy przeszkody podpęcherzowej (67%), impotencja (72%), znacznie nasilony ból w obrębie miednicy (8%). Po upływie roku nietrzymanie moczu ustąpiło u większości chorych, znacznie nasilone nietrzymanie moczu przetrwało u 28% chorych [53]. Niestety, nie dysponujemy danymi na temat odsetka chorych, u których doszło do wnowy biochemicznej po obserwacji długoterminowej.

#### 14.4.3 Ratująca brachyterapia z powodu niepowodzenia radioterapii

Doświadczenie dotyczące ratującej 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 [54–56].

Grado i wsp. [56] leczyli tą metodą 49 chorych – radioizotop wprowadzano do stercza przezkroczowo pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej. Wskaźniki 3- i 5-letniego przeżycia bez cech raka wynosiły odpowiednio 48% i 43%. Brachyterapia ratująca zasługuje na poświęcenie jej szczególnej uwagi i dalszych badań. Metoda ta jest bowiem obciążona ryzykiem powikłań znacznie mniejszym niż ratująca prostatektomia radykalna oraz kriochirurgia.

### 14.5 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;160:1398-1404.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9751363&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751363&dopt=Abstract)
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;88:166-173.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8632490&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8632490&dopt=Abstract)
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;42:622-629.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8256394&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8256394&dopt=Abstract)
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;43:649-659.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7513108&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&dopt=Abstract)
5. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10235151&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10235151&dopt=Abstract)
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;162:293-306.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10411025&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411025&dopt=Abstract)
7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10799151&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&dopt=Abstract)
8. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9169810&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9169810&dopt=Abstract)
9. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-1368.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523702&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523702&dopt=Abstract)
10. 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;152:1821-1825.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523728&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523728&dopt=Abstract)
11. 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;141:873-879.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2467013&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2467013&dopt=Abstract)
12. 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;160:1387-1391.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9751361&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751361&dopt=Abstract)
  13. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3:108-114.
  14. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10799151&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&dopt=Abstract)
  15. 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;51:978-984.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9609636&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9609636&dopt=Abstract)
  16. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium-capromab pentetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998;159:2041-2046, discussion 2046-2047.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9598514&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9598514&dopt=Abstract)
  17. 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* 1995;149:1024-1028.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7683341&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7683341&dopt=Abstract)
  18. Saleem MD, Sanders H, Abu El Naser A, El-Galley R. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology* 1998;51:283-286.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9495712&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9495712&dopt=Abstract)
  19. 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;47:225-231.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8607239&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8607239&dopt=Abstract)
  20. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary prior to radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001;166:111-115.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11435834&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11435834&dopt=Abstract)
  21. 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;17:1155.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10561174&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10561174&dopt=Abstract)
  22. 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;32:317-323.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7538500&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7538500&dopt=Abstract)
  23. 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;156:1725-1729.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8863580&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8863580&dopt=Abstract)
  24. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997;158:1436-1439, discussion 1439-1440.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9302138&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9302138&dopt=Abstract)
  25. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54:1049-1057.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10604707&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10604707&dopt=Abstract)
  26. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9-16.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11684859&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11684859&dopt=Abstract)
  27. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159:173-177, discussion 177-178.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9400465&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400465&dopt=Abstract)
  28. 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;45:1022-1027.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7539559&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7539559&dopt=Abstract)
  29. Egawa S, Otori M, Iwamura M, Kuwano S, Baba S. Efficacy and limitations of delayed/salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *BJU Int* 1999;84:815-820.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10532978&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10532978&dopt=Abstract)

30. 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;54:111-117.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10414736&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10414736&dopt=Abstract)
31. 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;79:235-246.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9052476&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&dopt=Abstract)
32. Messing E, 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 nodepositive prostate cancer. *New Engl J Med* 1999;341:1781-1788.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10588962&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10588962&dopt=Abstract)
33. 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. *New Engl J Med* 1989;321:419-424.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2503724&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2503724&dopt=Abstract)
34. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and EORTC Data Cancer. *Eur Urol* 1998;33:144-151.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9519355&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9519355&dopt=Abstract)
35. 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;58:146-151.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11489683&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11489683&dopt=Abstract)
36. 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:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11684860&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11684860&dopt=Abstract)
37. 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;3:287-292.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10851335&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10851335&dopt=Abstract)
38. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48:800-804.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8911533&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8911533&dopt=Abstract)
39. 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:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8977986&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8977986&dopt=Abstract)
40. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998;51:137-144.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9457309&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9457309&dopt=Abstract)
41. Kurek R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35(Suppl 1):27-31.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10081700&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10081700&dopt=Abstract)
42. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:21-26.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12496853&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12496853&dopt=Abstract)
43. 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 (Abstract).
44. 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).
45. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992;147:900-902.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1538492&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538492&dopt=Abstract)
46. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992;147:894-899.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1538491&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538491&dopt=Abstract)
47. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1103-1109.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7543608&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7543608&dopt=Abstract)
48. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153:104-110.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7526002&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7526002&dopt=Abstract)
49. Garzotto M, Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998;59:950-954, discussion 954-955.



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9474190&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9474190&dopt=Abstract)
50. 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;51:789-795. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9610593&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9610593&dopt=Abstract)
51. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164:1998-2001. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11061900&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11061900&dopt=Abstract)
52. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157:921-925. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9072600&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9072600&dopt=Abstract)
53. 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;157:237-240. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8976261&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976261&dopt=Abstract)
54. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990;144:704-706. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2388332&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2388332&dopt=Abstract)
55. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998;49:103-110. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10052875&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10052875&dopt=Abstract)
56. 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;53:2-10. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9886580&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9886580&dopt=Abstract)

## 15. LECZENIE: LECZENIE DRUGIEJ LINII RAKA STERCZA PO LECZENIU HORMONALNYM

### 15.1 Założenia i definicje

Zapobieganie wzrostowi i progresji raka stercza, rozwijającego się pomimo wstępnej blokady androgenowej, pozostaje dużym wyzwaniem klinicznym. Nie opracowano żadnej strategii terapeutycznej o wartości równej blokadzie androgenowej. Hormonooporny rak stercza (HRCaP) jest chorobą niejednorodną – mediany przeżycia różnych grup chorych na HRCaP różnią się zmiennie. CaP, który ulega progresji po wstępnym leczeniu hormonalnym, określano za pomocą wielu różnych nazw: HRCaP, rak androgeno-niezależny (*androgen-independent cancer*), rak hormono-niezależny (*hormone-independent cancer*) [1]. Precyzyjna definicja raka tego rodzaju budzi kontrowersje.

Jedno z proponowanych kryteriów zakłada wykonywanie seryjnych oznaczeń stężenia PSA w odstępach co najmniej 2 tygodni. O progresji świadczy wzrost stężenia PSA o 50% wartości nadiru w obydwu oznaczeniach [2].

PSA Working Group opublikowała ostatnio zalecenia praktyczne, zawierające kryteria HRCaP [2]. Na wstępie należy odróżnić raka hormono-wrażliwego (*hormone-sensitive cancer*) od „prawdziwego” HRCaP. Rak hormono-wrażliwy reaguje na leczenie hormonalne drugiej lub trzeciej linii, np. na odstawienie androgenów, leczenie estrogenami i kortykosteroidami, „prawdziwy” zaś HRCaP wykazuje oporność w stosunku do wszelkich metod leczenia hormonalnego [3]. Dla potrzeb klinicznych, raka stercza należy uznać za HRCaP, jeśli się stwierdza:

1. kastracyjne stężenie testosteronu,
2. wzrost stężenia PSA w trzech kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępach 2-tygodniowych, przy czym w dwóch z tych oznaczeń wynoszący 50% wartości nadiru,
3. zjawisko wycofania antyandrogenów utrzymujące się przez co najmniej 4 tygodnie,
4. progresję przerzutów do kości lub tkanek miękkich [4].

### 15.2 Mechanizmy oporności na androgeny

Rak stercza jest nowotworem niejednorodnym; nadal nie rozumiemy w pełni mechanizmów jego niezależności od androgenów [5, 6]. Blokada androgenowa przyczynia się do wybiórczego wzrostu komórek niezależnych od androgenów, które z czasem mogą dominować wśród komórek guza [7]. Zmiana normalnej stymulacji androgenowej pełni najprawdopodobniej główną rolę w patogenezie CaP androgeno-niezależnego. Oporność na działanie androgenów może być spowodowana mutacjami genu receptora androgenowego, które powodują zmianę ekspresji tych receptorów lub ich wrażliwości na androgeny [8–10]. Mutacje receptora dla androgenów odnaleziono jedynie w subpopulacji komórek guza, co sugeruje niewielkie prawdopodobieństwo, że zmiany tego typu są w pełni odpowiedzialne za powstanie niezależności od androgenów.

W wielu badaniach rozważono możliwość wpływu zaburzeń regulacji procesu apoptozy na powstanie androgeno-niezależności. Wysoki poziom ekspresji bcl-2 spotyka się częściej w miarę progresji CaP, a mechanizmem, za którego pomocą bcl-2 początkuje apoptozę, może być regulacja integralności mikrotubuli [11–13]. Fakt, że w przypadku HRCaP chemioterapeutyki o największej aktywności działają przez hamowanie tworzenia mikrotubuli, sugeruje, że mechanizm

ten może mieć istotne znaczenie kliniczne. Mutację genu supresji nowotworów, p53, stwierdza się częściej w przypadku raka androgeno-niezależnego. Wykazano, że nadmierna ekspresja genów bcl-2 i p53 w preparatach z prostatektomii jest czynnikiem przemawiającym za bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym [14–18].

W progresji CaP istotną rolę mogą pełnić peptydowe czynniki wzrostowe. Czynniki wzrostowe naskórka (EGF) jest silnym mitogenem wobec komórek zrębu i nabłonka stercza. Jest on produkowany miejscowo w dużych ilościach i ma działanie stymulujące na drodze parakrynej. W przypadku raków androgeno-niezależnych stymulacja autokrynną może nabrać większego znaczenia, a w obecności EGF może umożliwić niekontrolowany wzrost [19, 20].

### 15.3 Ocena wyników leczenia raka stercza niezależnego od androgenów

U 80–90% chorych nie można zmierzyć wielkości nowotworu w dwóch płaszczyznach. Rokowanie u chorych na raka pierwotnie ograniczonego do tkanek miękkich często jest inne niż u chorych z przerzutami do kości. Dokładna ocena ilościowa osteoblastycznych przerzutów do kości nadal pozostaje trudna. Nie ma także ogólnych ustaleń dotyczących metodologii pomiaru odpowiedzi na leczenie [21–24]. Określenie przyczyny zgonu u chorych z CaP jest często niepewne, co świadczy o tym, że w ocenie końcowej znaczenie większe niż wskaźnik przeżycia swoistego dla raka ma raczej wskaźnik przeżycia ogólnego [25].

W wielu współczesnych badaniach wykorzystuje się PSA jako marker odpowiedzi na leczenie, mimo że nie ma ogólnych ustaleń co do wielkości i czasu trwania obniżenia stężenia PSA. W tym kontekście PSA wykorzystuje się najczęściej jako narzędzie pomiarowe, umożliwiające szybkie dokonanie oceny aktywności nowych leków. Jednak dane dotyczące znaczenia PSA jako markera odpowiedzi na leczenie są sprzeczne. Stężenia PSA ulegają znaczym zmianom w czasie leczenia, co wskazuje na przejściowy wpływ leków na produkcję tego antygenu. Zatem znajomość wpływu danego leku na ekspresję PSA jest kluczem do interpretacji zmian stężeń PSA w odpowiedzi na leczenie, oczywiście po uwzględnieniu innych danych klinicznych [25–31].

Niezależnie od tych rozważań, wielokrotnie wykazano, że zmniejszeniu po leczeniu stężenia PSA o 50% wartości sprzed leczenia towarzyszy znamienna korzyść pod względem przeżycia [32]. Właśnie rozpoczęto badania nad biologicznymi znacznikami molekularnymi. Na podstawie obiecującego badania stwierdzono korelację między dodatnimi wynikami RT-PCR i zmniejszeniem wskaźnika przeżycia [33], jednak przed sformułowaniem ostatecznych zaleceń względem zastosowania klinicznego tych znaczników molekularnych trzeba potwierdzić tę obserwację, przeprowadzwszy dodatkowe próby kliniczne.

Zmniejszenie lub całkowite ustąpienie bólu u chorych, u których występują „objawowe” przerzuty do kości, można również wykorzystać jako miernik odpowiedzi na leczenie [34].

Coraz więcej badaczy zaleca stosowanie subiektywnych punktów oceny końcowej. Do tej pory nie wykazano znamiennych korzyści wynikających z zastosowania chemioterapii w przypadku CaP hormonoopornego i dlatego ocena powodzenia leczenia może ulec zmianie po wprowadzeniu zmiany do określenia celów leczenia [2, 23]. W badaniach o mocy statystycznej pozwalającej na udzielenie odpowiedzi na postawione pytania należy stosować jasno sprecyzowane punkty oceny końcowej, szacować indywidualnie każdy miernik odpowiedzi na leczenie (a nie tylko odpowiedź całkowitą lub częściową), wykorzystywać PSA jako marker odpowiedzi na leczenie jedynie w połączeniu z innymi miernikami klinicznymi, a także uwzględniać ocenę jakości życia u chorych, u których występują objawy raka.

### 15.4 Blokada androgenowa w przypadku androgeno-niezależnego raka stercza

Uniezależnienie raka stercza od androgenów oznacza progresję choroby pomimo wytrzebienia. Warunkiem rozpoznania androgeno-oporności, w obliczu progresji raka w toku leczenia hormonalnego, jest zatem udokumentowanie, że stężenie testosteronu jest obniżone do poziomu „kastacyjnego”. Stężenie testosteronu w surowicy należy oznaczyć w pierwszym momencie wystąpienia cech progresji w czasie leczenia hormonalnego [35, 36]. Ogólny efekt ciągłej supresji wydzielania androgenów przez jądra w przypadku CaP hormonoopornego jest co najwyżej znikomy. Zalecenie odnoszące się do utrzymania supresji androgenów dzięki leczeniu analogiem LHRH u chorych, u których dochodzi do wzrostu stężenia PSA, wynika z danych przedstawionych przez Manni'ego i wsp. [37], świadczących, że przeżycie chorych, u których przerwano blokadę androgenową, jest znamienne krótsze. Jednak z dwóch badań opublikowanych ostatnio wynika, że utrzymanie leczenia analogiem LHRH u chorych poddanych leczeniu drugiej lub trzeciej linii ma jedynie marginalne znaczenie dla ich przeżycia [37, 38]. Wobec braku prospektywnych danych wydaje się jednak, że – zważywszy, iż umiarkowanym korzyściom, które niesie blokada androgenowa, towarzyszy jedynie minimalne ryzyko z nią związane – u tych chorych należy ją kontynuować [38, 39].

### 15.5 Zespół odstawienia antyandrogenu

W roku 1993 Kelly i Scher opisali kliniczną i biochemiczną (PSA) odpowiedź u mężczyzn, u których zaprzestano leczenia flutamidem u momencie progresji choroby. Zespół odstawienia antyandrogenu był odkryciem o znaczeniu kluczowym – zarówno dla rozumienia biologii procesu androgeno-niezależności oraz interpretacji wyników badań klinicznych, jak i leczenia chorych na raka stercza [40, 41]. Odpowiedź na odstawienie antyandrogenu, wyrażająca się zmniejszeniem stężenia PSA o 50%, występuje u około jednej trzeciej chorych i utrzymuje się u nich przez czas, którego mediana wynosi około 4 miesięcy. Odpowiedź na przerwanie leczenia antyandrogenem obserwowano także u chorych leczonych bikalutamidem i octanem megestrolu [42, 43]. Dostępność i korzystniejszy profil toksyczności hormonoterapii drugiej linii

umożliwia klinicyście zaproponowanie tych leków coraz większej liczbie chorych bez klinicznych objawów choroby, u których zastosowanie chemioterapii byłoby trudne do uzasadnienia, ale którzy z powodu rosnącego stężenia PSA w surowicy nie życzą sobie leczenia w ramach badań klinicznych. Jednak realną alternatywą dla chorych „objawowych” pozostaje obserwacja.

### 15.6 Leczenie hormonalne drugiej linii

Trudno przewidzieć, u których chorych, z wyjątkiem tych, u których nie uzyskano obniżenia stężenia testosteronu w surowicy do poziomu „kastracyjnego”, odpowiedź na leczenie hormonalne drugiej linii jest bardziej prawdopodobna [44]. Bikalutamid jest antyandrogenem niesteroidowym, którego działanie zależy od dawki; podawanie bikalutamidu w dawce 200 mg dziennie u chorych na raka androgeno-zależnego przyczynia się do „normalizacji” stężenia PSA w surowicy skuteczniej niż stosowanie tego leku w dawce 50 mg [45–48]. Octan megestrolu jest antyandrogenem steroidowym wykazującym aktywność progestagenną. Ma ograniczone działanie przeciwnowotworowe w przypadku CaP androgeno-niezależnego i nie należy go stosować rutynowo u chorych na raka tego rodzaju [49–51]. W małych dawkach (20 mg dwa razy dziennie) skutecznie ogranicza uderzenia gorąca u 70% mężczyzn poddanych hormonalnej blokadzie androgenowej pierwszej linii. W dawkach większych (160–320 mg/dobę) może pobudzać apetyt i działać wielokierunkowo u wybranych chorych z klinicznymi objawami zaawansowanego raka stercza [52, 53]. Około 10 % androgenów znajdujących się we krwi pochodzi z nadnerczy.

W przypadku uniezależnienia się CaP od androgenów część jego komórek zachowuje wrażliwość na androgeny, o czym świadczy występowanie odpowiedzi klinicznej po doprowadzeniu do zmniejszenia stężenia androgenów we krwi dzięki obustronnej adrenalektomii lub zastosowaniu leków hamujących steroidogenezę w nadnerczach. Działanie tego rodzaju wykazują aminoglutetymid, ketokonazol oraz kortykosteroidy [54–60]; stosowanie jednego z nich przyczynia się do zmniejszenia stężenia PSA u około 25% chorych, utrzymującego się przez około 4 miesiące.

W komórkach raka stercza stwierdza się ekspresję receptorów estrogenowych. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że liczba tych receptorów zwiększa się po zastosowaniu blokady androgenowej (*upregulation*). W warunkach *in vitro* estrogeny mogą aktywować zmutowane receptory androgenowe, występujące w komórkach CaP niezależnego od androgenów. Odsetek odpowiedzi na leczenie antyestrogenami w przypadku raka stercza wynosił jedynie 0–10% [61, 62]. Z drugiej strony opisywano występowanie obiektywnych odpowiedzi na leczenie dużymi dawkami estrogenów. Mechanizm działania estrogenów przypisuje się zahamowaniu mitozy przez bezpośrednie działanie cytotoksyczne, prawdopodobnie dzięki procesowi apoptozy [63, 64].

Ostatnio przeprowadzono dwa badania nad stosowaniem DES [65, 66], którymi objęto odpowiednio 21 i 32 chorych. Korzystną odpowiedź ze strony stężenia PSA uzyskano odpowiednio u 43% i 80% leczonych; przeżycie 2-letnie oceniono na 63%. Jednak u 31% chorych doszło do zakrzepicy żyłnej, a u 7% do zawału mięśnia serca, w tym także u chorych, u których stosowano DES w małych dawkach.

### 15.7 Leczenie bez stosowania leków hormonalnych

Zasadniczą wadą wszystkich badań nad tym zagadnieniem jest brak reprezentatywnych prób fazy III, przeprowadzonych z randomizacją, oraz brak informacji na temat wyników odległych tego leczenia.

Narasta zainteresowanie leczeniem HRCaP lekami o działaniu niehormonalnym. Jest ono wynikiem kilku czynników. Nowsze metody oceny odpowiedzi na leczenie, uwzględniające stężenie PSA i ocenę jakości życia, wskazują na skuteczność niektórych starszych leków, które wcześniej uważano za nieaktywne. Wydaje się, że synergistyczne działanie mające znaczenie kliniczne wywierają nowe połączenia leków. Lepsze metody leczenia wspomagającego, takie jak stosowanie leków przeciwwymiotnych i hematologicznych czynników wzrostu, sprawiają, że chemioterapia jest bezpieczniejsza i obciążona mniejszą toksycznością. Dostępne stają się także nowsze leki o nowych mechanizmach działania.

Antracendion, mitoksantron, strukturalnie podobny do antracykliny, jest mniej toksyczny niż dokсорubicyna. Wyniki kilku badań pilotażowych sugerują aktywność mitoksantronu w połączeniu z kortykosteroidami [28, 29] u chorych z „objawowymi” przerzutami do kości. Jednak żadne z tych badań nie wykazało, że leczenie tego rodzaju przynosi korzyść pod względem przeżycia, aczkolwiek stwierdzono, że przyczynia się znacznie do poprawy jakości życia, dzięki zmniejszeniu bólu. W kilku badaniach klinicznych obserwowano obiecujące wyniki jednoczesowego zastosowania estramustyny i innych leków, które wpływają na aktywność mikrotubuli. Najczęściej badano połączenie estramustyny z winblastyną i – pomimo zastosowania różnych dawek tych dwóch leków – w trzech różnych badaniach stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia PSA i znamienne odpowiedzi na leczenie [27, 67, 68]. Wprawdzie czas do progresji oraz odsetek chorych, u których doszło do zmniejszenia stężenia PSA o 50% okazały się znamienne większe w grupie chorych poddanych leczeniu obydwooma lekami, jednak mediany przeżycia chorych leczonych dwoma lekami oraz chorych leczonych estramustyną nie różniły się znamienne. Wyniki badań przedklinicznych, sugerujące synergistyczne działanie antymitotyczne estramustyny i paklitakselu, były bodźcem do podjęcia oceny leczenia tymi dwoma lekami, mimo braku aktywności paklitakselu w monoterapii [69]. Estramustynę stosowano także w połączeniu z docetakselem u chorych na raka androgeno-niezależnego oraz raka hormono-opornego. Ogólna odpowiedź biochemiczna (PSA) i odpowiedź na leczenie były równie obiecujące [80, 81]. Synergistyczne działanie wykazały także estramustyna i doustnie podawany etopozyd [27]. Uważa się, że taksany upośledzają procesy polimeryzacji i depolimeryzacji mikrotubul,

hamując tym samym powstawanie prawidłowego wrzeciona mitotycznego. Badania przedkliniczne wykazały, że taksany powodują fosforylację oraz inaktywację bcl-2, co umożliwi odzyskanie przez komórki raka podatności na apoptozę [70]. Wydaje się zatem, że taksany będzie można zaliczyć do najbardziej obiecującej grupy nowych leków cytotoksycznych wykorzystywanych do leczenia HRCaP. Połączenie estramustyny z paklitaksellem lub docetaksellem badano w wielu próbach klinicznych fazy II. Na tej podstawie stwierdzono, że skojarzone stosowanie tych leków powodowało odpowiedź ze strony stężenia PSA rzędu 60–80% oraz że średni czas utrzymywania się tej odpowiedzi wynosił od 7 do 13 miesięcy (paklitaksel) i 23 miesiące (docetaksel). Kardiotoksyczne i neurotoksyczne działanie docetakselu jest znacznie mniejsze niż paklitakselu. Obecnie prowadzi się kilka badań eksperymentalnych fazy I i fazy II nad leczeniem skojarzonym taksanami i anty-bcl-2, kalcitriolem, eksisulidem i talidomidem; wyniki tych badań świadczą, że leczenie tego rodzaju przyczynia się do wystąpienia odpowiedzi ze strony stężenia PSA, wynoszącej około 60% [71–81]. Synergistyczne działanie wykazały także estramustyna i etopozyd stosowany doustnie [26].

W licznych badaniach oceniano skuteczność cyklofosfamidu stosowanego dożylnie. Obecnie skoncentrowano się na doustnej postaci cyklofosfamidu, która wydaje się mniej toksyczna i zapewne bardziej aktywna niż postać dożylna [82, 83]. Wyniki badania, w którym u 20 chorych zastosowano doustną postać cyklofosfamidu w połączeniu z doustną postacią etopozydu, okazały się równie zachęcające [84]. Cisplastyna i karboplatyna stosowane w monoterapii wykazują aktywność wobec raka stercza, jednak dobrze udokumentowano ich synergizm z etopozydem lub paklitaksellem *in vitro* oraz w leczeniu innych raków, np. płuca lub jajnika. Estramustyna także działa synergistycznie z tymi lekami i dlatego obecnie ocenia się możliwość łącznego zastosowania tych trzech leków. Połączenie estramustyny, etopozydu i cisplastyny (lub karboplatyny) wykazuje znaczną aktywność wobec źle zróżnicowanego HRCaP. W ostatnich doniesieniach wykazano także, iż wskaźniki odpowiedzi na leczenie estramustyną w połączeniu z etopozydem i paklitaksellem są duże [85, 86].

### 15.8 Inne rodzaje leczenia

U większości chorych na HRCaP występują bolesne przerzuty do kości. Dwa radioizotopy emitujące promieniowanie – stront-89 i samar-153 – mogą częściowo lub całkowicie zmniejszyć bóle kości u nawet 70% chorych. Wczesne ich zastosowanie może stanowić przeszkodę dla następowej chemioterapii, ze względu na mielosupresję [87]. Leczenie paliatywne można podjąć dopiero po rozważeniu potrzeby zastosowania dodatkowego leczenia systemowego, obejmującego leczenie często występującego bólu, zaparc, jadłowstrętu, nudności, osłabienia i depresji (np. paliatywna radioterapia z pól zewnętrznych, kortyzon, leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne).

Ostatnio wykazano, że stosowanie bifosfonianów przyczynia się do znacznego zmniejszenia, a nawet do ustąpienia bólu u 70–90% chorych, u których istnieją „objawowe” przerzuty do kości [34, 88]. Duża skuteczność (rzędu 80%) oraz znikoma częstość występowania działań niepożądanych powodują, że stosowanie bifosfonianów można uznać za idealny sposób leczenia chorych na zaawansowanego HRCaP. W przypadku „objawowego” HRCaP należy rozważyć wczesne podanie bifosfonianu. Obecnie, w ramach prospektywnej próby klinicznej fazy III prowadzonej z randomizacją, porównuje się skuteczność ibadronianu ze skutecznością mitoksantronu u chorych na HRCaP z „objawowymi” przerzutami do kości.

HRCaP prowadzi zwykle do znacznego zniechęcenia chorych, z których większość jest w podeszłym wieku. Dlatego chorzy ci wymagają leczenia wielodyscyplinarnego z udziałem onkologów, specjalistów radioterapii, urologów, pielęgniarek i pracowników socjalnych [89].

### 15.9 Perspektywy

Zaczynamy powoli rozumieć złożone interakcje biologiczne, leżące u podstaw procesu progresji CaP do raka androgeno-niezależnego. Dzięki temu mamy większe możliwości opracowania odpowiednich leków. Czas przeżycia chorych na „objawowego” HRCaP jest obecnie i będzie w przyszłości ograniczony. Dlatego konieczne jest opracowanie nowych strategii leczenia, mających zastosowanie w przypadku bezobjawowej progresji CaP, których celem jest przedłużenie czasu do progresji i tym samym poprawa przeżycia. Dzięki wprowadzeniu nowych leków biologicznie czynnych i cytotoksycznych, a także nowych połączeń leków, możliwe jest sprawdzenie nowych hipotez.

Uważa się, że przyczyną aktywności suraminy wobec HRCaP może być hamowanie łączenia czynników wzrostowych (np. transformującego czynnika wzrostowego – TGF $\beta$ ) z ich receptorami. Dotychczas nie określono w pełni roli suraminy w leczeniu HRCaP, jednak najnowsze badania potwierdziły wstępne obiecujące wyniki stosowania tego leku [90–92]. Na podstawie badań przedklinicznych wykazano pewne korzyści z zastosowania innych inhibitorów czynników wzrostowych. W toku są także badania oceniające skuteczność nowych leków, wpływających na proces różnicowania komórek zaawansowanego raka stercza. Flavopiridol silnie hamuje przebieg cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy G2, a także zmniejsza proliferację komórek LN raka stercza *in vitro*. Obecnie prowadzi się badanie fazy II [93]. Ponadto paklitaksel powoduje fosforylację genu bcl-2 oraz apoptozę komórek androgeno-niezależnego CaP [94]. Obecnie rozpoczęto badanie fazy II, mające na celu określenie skuteczności klinicznej leczenia skojarzonego docetaksellem i mitoksantronem chorych na zaawansowanego HRCaP.

Na podstawie badań przedklinicznych wykazano, że bifosfoniany znacznie hamują proliferację, inwazję oraz zdolność do tworzenia przerzutów komórek CaP. Prospektywne badanie przeprowadzone z randomizacją wykazało ostatnio, że stosowanie zoledronianu u chorych z „bezobjawowymi” przerzutami do kości przyczynia się do znamienego wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego powikłania ze strony kości (*skeletal event*), a nawet do poprawy przeżycia [95]. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że bifosfoniany i taksany działają synergistycznie, dlatego podjęto

badanie fazy II, mające na celu określenie skuteczności leczenia skojarzonego zoledronianem i docetakselem chorych na „bezobjawowego” HRCaP.

Badania nad czynnikami wzrostowymi wykazały, że ekspresja Her-2/neu jest u chorych na HRCaP większa niż u osób z grup kontrolnych. Określenie skuteczności klinicznej leczenia chorych na HRCaP z zastosowaniem przeciwciała anty-Her-2/neu jest celem prób klinicznych, które zostaną przeprowadzone w przyszłości [96]; obecnie odbywa się badanie pilotowe dotyczące tego zagadnienia.

### 15.10 Piśmiennictwo

1. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160:1220-1229.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9751323&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751323&dopt=Abstract)
2. 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;17:3461-3467.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10550143&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10550143&dopt=Abstract)
3. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-130.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11223670&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11223670&dopt=Abstract)
4. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997;11:1551-1560; discussion 1560-1563, 1567-1568.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9348559&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9348559&dopt=Abstract)
5. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994;21:620-629.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7524155&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7524155&dopt=Abstract)
6. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus 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;41:5070-5075.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7307008&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7307008&dopt=Abstract)
7. 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;43:1809-1818.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6831420&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6831420&dopt=Abstract)
8. 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;332:1393-1398.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7723794&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7723794&dopt=Abstract)
9. 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;80:3494-3500.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8530589&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8530589&dopt=Abstract)
10. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinänen R, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A (Abstract 603).
11. 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;2:389-398.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9816182&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9816182&dopt=Abstract)
12. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57:229-233.
13. 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. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:1657-1669.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7692074&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7692074&dopt=Abstract)
14. 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;3:1389-1397.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9815823&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9815823&dopt=Abstract)
15. 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;156:1511-1516.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8808919&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8808919&dopt=Abstract)
16. 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;158:131-137.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9186339&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9186339&dopt=Abstract)
17. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8:11-19.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9299577&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9299577&dopt=Abstract)
  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 tumor grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996;2:1255-1261.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9816295&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9816295&dopt=Abstract)
  19. Figg WD, Ammerman K, Patronas N, Steinberg SM, Walls RG, Dawson N, Reed E, Sartor O. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1996;14:513-517.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8951355&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8951355&dopt=Abstract)
  20. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):254-268.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1350941&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1350941&dopt=Abstract)
  21. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson P, Sylvester R, Armitage TG. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostate cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. *Cancer* 1990;66:1009-1016.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2144203&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2144203&dopt=Abstract)
  22. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61:195-202.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1350941&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1350941&dopt=Abstract)
  23. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1623-1634.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8931606&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8931606&dopt=Abstract)
  24. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33:560-565.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9274435&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9274435&dopt=Abstract)
  25. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar 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;11:607-615.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7683043&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7683043&dopt=Abstract)
  26. 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;12:683-688.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7512126&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512126&dopt=Abstract)
  27. 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;12:2005-2012.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7523606&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523606&dopt=Abstract)
  28. 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;10:1754-1761.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1383436&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1383436&dopt=Abstract)
  29. 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;14:1756-1764.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8656243&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8656243&dopt=Abstract)
  30. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999;26:303-310, viii.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10361553&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10361553&dopt=Abstract)
  31. 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;8:1830-1838.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1700078&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1700078&dopt=Abstract)
  32. 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;16:1835-1843.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9586898&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9586898&dopt=Abstract)
  33. 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;50:100-105.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9218026&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9218026&dopt=Abstract)
34. 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;165:136-140.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11125382&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11125382&dopt=Abstract)
  35. Thalmann GN, Sikes RA, Chang SM, Johnston DA, von Eschenbach AC, Chung LW. Suramin-induced decrease in prostate-specific antigen expression with no effect on tumour growth in the LNCaP model of human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:794-801.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8637045&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8637045&dopt=Abstract)
  36. 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;17:49-50.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7456197&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7456197&dopt=Abstract)
  37. 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;6:1456-1466.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3047336&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3047336&dopt=Abstract)
  38. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8229130&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8229130&dopt=Abstract)
  39. 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 hormonerefractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8083710&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8083710&dopt=Abstract)
  40. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149:607-609.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7679759&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679759&dopt=Abstract)
  41. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7687666&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7687666&dopt=Abstract)
  42. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43:408-410.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7510915&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7510915&dopt=Abstract)
  43. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995;153:1946-1947.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7538601&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7538601&dopt=Abstract)
  44. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15:382-388.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8996165&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8996165&dopt=Abstract)
  45. 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:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7513530&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513530&dopt=Abstract)
  46. 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;15:2928-2938.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9256137&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9256137&dopt=Abstract)
  47. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bubley GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159:149-153.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9400459&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400459&dopt=Abstract)
  48. 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. (Abstract.)
  49. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993;71:1046-1049.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8428326&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428326&dopt=Abstract)
  50. Dawson NA, Small EJ, Conaway M et al. Megestrol acetate in men with hormone-refractory prostate cancer: prostate specific antigen (PSA) response and antiandrogen withdrawal (AAWD): CALGB 9181. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASTRO)* 1996;15:241. (Abstract.)
  51. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:308-310.

52. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9167760&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9167760&dopt=Abstract)  
Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, Dose AM, Fischer T, Johnson C, Klatt NE, Bate WW, Rospond RM, Oesterling JE. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347-352.
53. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8028614&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8028614&dopt=Abstract)  
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;73:1576-1580.
54. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8664133&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8664133&dopt=Abstract)  
Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995;23:43-62.
55. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7621473&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7621473&dopt=Abstract)  
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;7:17-24, 27; discussion 27-29.
56. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8512779&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8512779&dopt=Abstract)  
Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of 'hormone refractory' prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:222-227.
57. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7506794&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7506794&dopt=Abstract)  
Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150:908-913.
58. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7688437&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7688437&dopt=Abstract)  
Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:319-322.
59. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3370740&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3370740&dopt=Abstract)  
Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1068-107.
60. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8428329&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428329&dopt=Abstract)  
Small EJ, Egan B, Apodace D, Fippin L. Ketoconazole retains significant activity in patients with advanced prostate cancer who have progressed despite flutamide withdrawal. *Proc Am Soc Clin Oncol* (ASCO) 1996;15:255. (Abstract.)
61. Horton J, Rosenbaum C, Cummings FJ. Tamoxifen in advanced prostate cancer: an ECOG pilot study. *Prostate* 1988;12:173-177.
62. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3368405&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3368405&dopt=Abstract)  
Bergan RC, Blagosklony M, Dawson NA. Significant activity by high dose tamoxifen in hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (ASCO) 1995;14:A637 (Abstract).
63. 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;34:134-138.
64. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2476882&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2476882&dopt=Abstract)  
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;88:908-917.
65. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8656443&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8656443&dopt=Abstract)  
Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-260.
66. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9697791&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9697791&dopt=Abstract)  
Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
67. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10037391&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10037391&dopt=Abstract)  
Ellerhorst JA, Tu SM, Amato RJ, Finn L, Millikan RE, Pagliaro LC, Jackson A, Logothetis CJ. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:2371-2376.
68. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9815636&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9815636&dopt=Abstract)  
Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershaw DD, Curley T. Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1992;147:931-934.
69. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1371564&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1371564&dopt=Abstract)  
Hudes GR, Nathan FE, Khater C, Greenberg R, Gomella L, Stern C, McAleer C. Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1995;22 (5 Suppl 12):41-45.
70. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7481860&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7481860&dopt=Abstract)  
Pienta KJ. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):3-7.
71. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685722&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685722&dopt=Abstract)  
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;28(4 Suppl 15):67-70.



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685732&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685732&dopt=Abstract)
72. Senzer NN. Prostate cancer: multimodality approaches with docetaxel. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):77-85.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685734&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685734&dopt=Abstract)
  73. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormonerefractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):8-15.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685723&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685723&dopt=Abstract)
  74. Sitka Copur M, Ledakis P, Lynch J, Hauke R, Tarantolo S, Bolton M, Norvell M, Muhvic J, Hake L, Wendt J. Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):16-21.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685724&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685724&dopt=Abstract)
  75. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):49-55.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685729&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685729&dopt=Abstract)
  76. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):56-61.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685730&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685730&dopt=Abstract)
  77. Figg WD, Arlen P, Gulley J, Fernandez P, Noone M, Fedenko K, Hamilton M, Parker C, Kruger EA, Pluda J, Dahut WL. A randomized phase II trial of docetaxel (Taxotere) plus thalidomide in androgenindependent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):62-66.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685731&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685731&dopt=Abstract)
  78. Small EJ, Bok R, Reese DM, Sudilovsky D, Frohlich M. Docetaxel, estramustine, plus trastuzumab in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):71-76.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11685733&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685733&dopt=Abstract)
  79. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, 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;19:2509-2516.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11331330&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11331330&dopt=Abstract)
  80. Petrylak DP, Shelton G, Judge T, O'Connor M, MacArthur RB. Phase I trial of docetaxel (D) and estramustine (E) in androgen-insensitive prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1997;16:310A. (Abstract.)
  81. Kreis W, Budman DR, Fetten J, Behr J. Phase VII study of the combination of estramustine phosphate (Emcyt) plus docetaxel (Taxotere) in patients with hormonerefractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:337A. (Abstract.)
  82. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, Coorey GJ, Rogers J, Watt WH, Coates AS, McNeil E, Grygiel JJ. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993;72:625-628.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10071550&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10071550&dopt=Abstract)
  83. Abell FL, Wilkes JD, Divers L. Oral cyclophosphamide (CTX) for hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1995;14:646. (Abstract.)
  84. Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chretien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996;77:1144-1148.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8635136&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8635136&dopt=Abstract)
  85. Frank SJ, Amsterdam A, Kelly WK, et al. Platinum-based chemotherapy for patients with poorly differentiated hormone-refractory prostate cancers (HRPC): response and pathologic correlations. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:232. (Abstract.)
  86. Smith DC, Esper PS, Todd RF, Pienta KJ. Paclitaxel, estramustine and etoposide in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC): a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1997;16:310A. (Abstract.)
  87. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, Crook J, Gulenchyn KY, Hong KE, Wesolowski C, Yardlye J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:805-813.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8478230&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8478230&dopt=Abstract)
  88. Heidenreich A, Ewert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:231-235.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12496987&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12496987&dopt=Abstract)
  89. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15:56-64.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9050140&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9050140&dopt=Abstract)
  90. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumour activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone

treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995;76:453-462.

91. 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;13:2208-2213.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8625127&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8625127&dopt=Abstract)
92. Small EJ, Marshall ME, Reyno L et al. Superiority of suramin + hydrocortisone over placebo + hydrocortisone: results of a multicenter double-blind phase III study in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;17:308A. (Abstract)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7545218&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7545218&dopt=Abstract)
93. Sendorowicz AM. Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. *Invest New Drugs* 1999;17:313-320.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10665481&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10665481&dopt=Abstract)
94. Haldar S, Chintapalli J, Crose CM. Taxol induces bcl-2 phosphorylation and death of prostate cancer cells. *Cancer Res* 1996;56:1253-1255.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8640809&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8640809&dopt=Abstract)
95. 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;94:1458-1468.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12359855&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12359855&dopt=Abstract)
96. Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, Feng AC, Groshen S, Schewe J, Lieskovsky G, Cote RJ. Her-2/neu expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 2001;166:1514-1519.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11547123&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11547123&dopt=Abstract)

## SKRÓTY UŻYTE W TEKŚCIE

ACTH ( <i>Adrenocorticotropin</i> )	adenokortykotropina
ASTRO ( <i>American Society of Therapeutic Radiology and Oncology</i> )	Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
bFFF ( <i>biochemical freedom from failure</i> )	bez wznowy biochemicznej
MAB ( <i>complete androgen blockade</i> )	całkowita blokada androgenowa
CaP ( <i>cancer of the prostate</i> )	rak stercza
CI ( <i>confidence interval</i> )	przedział ufności
CPA ( <i>cyproterone acetate</i> )	octan cyproteronu
3D-CRT ( <i>three-dimensional conformal radiation therapy</i> )	trójwymiarowa radioterapia konformalna
CSAP ( <i>cryosurgical ablation of the prostate</i> )	krioablacja stercza
CT ( <i>computed tomography</i> )	tomografia komputerowa
MAB ( <i>Diethylstilboestrol</i> )	dietylostilbestrol
DHT ( <i>Dihydrotestosterone</i> )	dihydrotestosteron
DRE ( <i>digital rectal examination</i> )	badanie stercza palcem przez odbytnicę
EORTC ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
FSH ( <i>follicle-stimulating hormone</i> )	hormon folikulotropowy
HDR ( <i>high-dose rate</i> )	[brachyterapia] z użyciem dużych dawek
HIFU ( <i>high-intensity focused ultrasound</i> )	zogniskowane fale ultradźwiękowe o dużej energii
HRCaP ( <i>hormone-refractory prostate cancer</i> )	hormono-oporny rak stercza
IAD ( <i>intermittent androgen deprivation</i> )	przerwane leczenie hormonalne
IPSA ( <i>initial prostate-specific antigen</i> )	początkowe stężenie PSA
I-125 ( <i>iodine-125</i> )	izotop jodu <sup>125</sup> I
Ir-92 ( <i>iridium-92</i> )	izotop irydu <sup>92</sup> Ir
LDR ( <i>low-dose rate</i> )	[brachyterapia] z użyciem małych dawek
LHRH ( <i>luteinizing hormone releasing hormone</i> )	hormon uwalniający hormon luteinizujący
LHRHa ( <i>luteinizing hormone releasing hormone analogue</i> )	analog hormonu uwalniającego hormon luteinizujący
LNCaP ( <i>human prostatic carcinoma cell line</i> )	linia komórek ludzkiego raka stercza (utrzymywana w hodowli)
LTAD ( <i>long-term androgen deprivation</i> )	długoterminowe leczenie powodujące ablację androgenową
MAB ( <i>maximal androgen blockade</i> )	maksymalna blokada androgenowa
MRC ( <i>Medical Research Council</i> )	Rada ds. Badań Medycznych
MRI ( <i>magnetic resonance imaging</i> )	nuklearny rezonans magnetyczny
NED ( <i>no evidence of disease</i> )	bez cech choroby
NHT ( <i>neoadjuvant hormonal therapy</i> )	neoadjuwantowe leczenie hormonalne
PAP ( <i>prostatic acid phosphatase</i> )	kwaśna fosfataza sterczowa
Pd-103 ( <i>palladium-103</i> )	izotop palladu <sup>103</sup> Pd
PEP ( <i>polyestradiol phosphate</i> )	fosforan poliestradiolu
PIN ( <i>prostatic intraepithelial neoplasia</i> )	nowotworzenie śródnabłonkowe stercza
PNI ( <i>perineural invasion</i> )	obecność komórek raka w przestrzeniach okołonerwowych
PSA ( <i>prostate-specific antigen</i> )	swoisty antygen sterczowy
PSMA-mRNA ( <i>prostate specific membrane antigen for messenger RNA</i> )	kwas rybonukleinowy matrycowy (informacyjny) dla PSA
RITA ( <i>radiofrequency interstitial tumour ablation</i> )	ablacja guza (stercza) falami o częstotliwości radiowej, emitowanymi śródtkankowo
RRP ( <i>radical retropubic prostatectomy</i> )	załonowa prostatektomia radykalna
RRPSA ( <i>relapsing or rising prostate-specific antigen</i> )	wznowa biochemiczna lub narastanie stężenia PSA
RTOG ( <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> )	Grupa Radioterapii Onkologicznej
RT-PCR ( <i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i> )	odwrotna reakcja łańcuchowa transkryptazy-polimerazy
SEER ( <i>[database] Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute [USA]</i> )	Baza danych nt. Nadzoru, Epidemiologii i Wyników Końcowych Narodowego Instytutu Raka w USA
TNM ( <i>Tumour Node Metastasis</i> )	klasyfikacja zaawansowania raka TNM (T – guz, N – węzły chłonne, M – przerzuty odległe)
TRUS ( <i>transrectal ultrasonography</i> )	ultrasonografia przezodbytnicza
TURP ( <i>transurethral resection of the prostate</i> )	przecawkowa elektroresekcja stercza
VACURG ( <i>Veterans Administration Cooperative Urological Research Group</i> )	Urologiczna Grupa Współpracy Badawczej Administracji Weteranów [wojskowych w USA]
WW ( <i>watchful waiting, deferred treatment</i> )	baczna obserwacja lub leczenie odroczone

## PODZIĘKOWANIA

O. Cussenot participated in the preparation of the chapter on follow-up after hormonal therapy and E. Vasario in the preparation of the chapter on radiotherapy. Thanks are also due to J. Adolfsson for reading and commenting on the manuscript.

\* These EAU Guidelines on Prostate Cancer are endorsed by all members of the EAU Oncological Urology Group (Chairman: C. Abbou). Members of the Oncological Urology Group are the EAU Working parties on: Bladder Cancer, Renal Cancer, Penile Cancer, Testis Cancer & Prostate Cancer.