

Elżbieta Senkus-Konefka¹, Artur Antoniewicz², Andrzej Borkowski³, Andrzej Borówka², Tomasz Demkow⁴, Jakub Dobruch², Jacek Fijuth⁵, Jacek Jassem¹, Maciej Krzakowski⁴, Marcin Ligaj⁴, Bogusław Maciejewski⁶, Włodzimierz T. Olszewski⁴, Piotr Siedlecki⁴, Romuald Zdrojowy⁷

¹Akademia Medyczna w Gdańsku

²Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

³Akademia Medyczna w Warszawie

⁴Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

⁵Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Centrum Onkologii — Instytut, Oddział w Gliwicach

⁷Akademia Medyczna we Wrocławiu

Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego — konferencja okrągłego stołu

Recommendations on the management of prostate cancer — a round table conference

Adres do korespondencji:

dr med. Elżbieta Senkus-Konefka
Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: (058) 349 22 71, faks: (058) 349 22 70
e-mail: elsenkus@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn w wielu krajach Europy i w Ameryce Północnej. W ostatnich latach obserwuje się istotny wzrost liczby zachorowań, co w pierwszej kolejności można wiązać z wydłużeniem średniej długości życia i wprowadzeniem pod koniec lat 80. powszechnego oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy. Podstawowymi metodami leczenia chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego są zabieg chirurgiczny i radioterapia. U wybranych chorych o krótkim spodziewanym czasie przeżycia i niskim stopniu złośliwości histologicznej można rozważyć jedynie ścisłą obserwację. Leczenie chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego polega na zmniejszeniu wpływu stymulującego działania androgenów na komórki raka w wyniku tak zwanej ablacji androgenowej. Pozwala ona na osiągnięcie poprawy subiektywnej, obniżenie stężenia PSA w surowicy oraz obiektywną regresję nowotworu (guza pierwotnego i/lub przerzutów w tkankach miękkich) u około 80% chorych.

Wysoka zachorowalność na raka gruczołu krokowego i wciąż niezadowolające wyniki leczenia tego nowotworu stały się przyczyną potrzeby sformułowania jednolitych zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opartego na dowodach o charakterze naukowym i wykorzystującego możliwość ścisłej współpracy lekarzy urologów oraz onkologów. Przedstawione w obecnym opracowaniu zalecenia stanowią wspólne stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie urologii, onkologii i patomorfologii, które przyjęto podczas spotkania okrągłego stołu oraz uaktualniono na podstawie późniejszych doniesień.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common male malignancies in most European countries and the US. A significant increase in the number of new cases has been observed over the last years, most probably due to increase in the life span and introduction of PSA in the 1980s. Two main treatment modalities of early prostate cancer are surgery and radiotherapy. In selected patients with short life expectancy and low histological grade of the tumor, watchful waiting is acceptable. Treatment of advanced prostate can-

cer is based on inhibition of stimulatory effect of androgens on prostate cancer cells. Androgen ablation allows for subjective improvement, PSA decrease and objective tumor regression in 80% of patients. High incidence of prostate cancer and unsatisfactory results of its treatment created a demand for uniform, evidence-based diagnostic and therapeutic guidelines. Recommendations presented in this paper were prepared during a round table meeting of experts in urology, oncology and pathology, and updated with most current literature data.

Key words: prostate cancer, diagnosis, treatment

Wstęp

Rak gruczołu krokowego zajmuje piąte miejsce pod względem zachorowalności na nowotwory na świecie. Jest on jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn w wielu krajach Europy i w Ameryce Północnej [1]. W 2004 roku był on drugim pod względem zachorowalności i trzecim pod względem umieralności nowotworem złośliwym w Polsce: (6257 zachorowań i 3578 zgonów) [2]. Rak gruczołu krokowego najczęściej jest wykrywany w grupie mężczyzn pomiędzy 65 i 74 rokiem życia. W ostatnich latach obserwuje się wzrost współczynnika zachorowalności, co w pierwszej kolejności można wiązać z wydłużeniem średniej długości życia i wyższą wykrywalnością związaną z wprowadzeniem pod koniec lat 80. powszechnego oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) w surowicy. Doprowadziło to nie tylko do zwiększenia liczby mężczyzn, u których rozpoznaje się raka gruczołu krokowego [3], ale także do znacznego zwiększenia udziału raków ograniczonych do stercza ($T \leq 2$ N0 M0) [4]. Obecnie w Stanach Zjednoczonych w 90% przypadków raka gruczołu krokowego rozpoznaje się w tym stadium zaawansowania [4]. W Polsce odsetek ten nie przekracza 66% [5].

Podstawowymi metodami leczenia chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego są zabieg chirurgiczny i radioterapia. Metody te wiążą się z odmiennymi działaniami niepożądanymi przy porównywalnej skuteczności [6]. U wybranych chorych o krótkim spodziewanym czasie przeżycia i niskim stopniu złośliwości histologicznej można rozważyć jedynie ścisłą obserwację. U około 25% chorych leczonych z założeniem radykalnym w ciągu 3 lat następuje nawrót nowotworu, a u około 20% pacjentów w momencie rozpoznania raka gruczołu krokowego znajduje się w stadium uogólnienia [7, 8]. Leczenie chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego polega na zmniejszeniu stymulującego działania androgenów na komórki raka w wyniku tak zwanej ablacji androgenowej. Pozwala ona na osiągnięcie poprawy subiektywnej, obniżenia stężenia PSA w surowicy oraz obiektywną regresję nowotworu (guza pierwotnego i/lub przerzutów w tkankach miękkich) u około 80% chorych [9, 10]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na hormonoterapię pierwszej linii wynosi 18–24 mie-

siące, po czym następuje faza hormonooporności [9, 10]. Rokowanie chorych w tym okresie choroby jest złe, a leczenie ma charakter paliatywny.

Duża zachorowalność na raka gruczołu krokowego i wciąż niezadowolające wyniki leczenia tego nowotworu stały się przyczyną potrzeby sformułowania jednolitych zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opartego na dowodach o charakterze naukowym i ścisłej współpracy urologów oraz onkologów. Przedstawione w niniejszym opracowaniu zalecenia stanowią wspólne stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie urologii, onkologii i patomorfologii, które przyjęto podczas spotkania okrągłego stołu oraz uaktualniono na podstawie późniejszych doniesień.

Badania przesiewowe

Podstawowym celem badań przesiewowych w kierunku nowotworów złośliwych jest zmniejszenie umieralności z tego powodu, a w dalszej kolejności — możliwość zastosowania mniej radykalnych metod leczenia i przez to uzyskanie poprawy jakości życia chorych. Badania przesiewowe powinny dotyczyć nowotworów o istotnym znaczeniu epidemiologicznym i społecznym, poznanych przebiegu naturalnym choroby i skutecznym postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym. Ponadto powinny być one akceptowane przez osoby poddawane im oraz przez środowisko medyczne. Koszty badań przesiewowych powinny mieć uzasadnienie ekonomiczne. Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego spełniają jedynie część z wymienionych warunków. Powoduje to, że w przeciwieństwie do raka piersi, raka jelita grubego lub raka szyjki macicy, badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego nadal budzą kontrowersje.

Rak gruczołu krokowego dotyczy głównie mężczyzn w podeszłym wieku. Ze względu na powolny przebieg kliniczny i współistniejące ryzyko zgonu z innych przyczyn prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka jest niższe niż w przypadku innych nowotworów. Z kolei w grupie młodszych mężczyzn (w wieku ok. 50 lat, ze spodziewanym okresem przeżycia wynoszącym średnio 25 lat) względnie często występuje raka klinicznie nieistotny (prawdopodobieństwo stwierdzenia raka w badaniu sekcyjnym sięga 30–40%, w badaniu klinicznym

wynosi ok. 10%, a jest on przyczyną zgonu u zaledwie 2,9% mężczyzn) [11–14]. Efektem badań przesiewowych może być zatem nieuzasadnione stosowanie znacznej liczby procedur diagnostyczno-terapeutycznych (w tym narażenie na powikłania leczenia).

W badaniach przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego potencjalne zastosowanie może mieć palpacyjna ocena gruczołu krokowego przez odbytnicę, oznaczanie stężenia PSA w surowicy i ultrasonograficzne badanie przezodbytnicze. Czułość wymienionych badań wynosi odpowiednio 45%, 75% i 91%, natomiast ich swoistość ocenia się na 98%, 91% i 65% [11–13, 15, 16]. W doborze osób do badań przesiewowych pomocne może być wyodrębnienie subpopulacji mężczyzn bardziej narażonych na występowanie raka gruczołu krokowego (rodzinne występowanie, Afroamerykanie). Obecnie dostępne metody cechuje jednak niedostateczna dokładność, przede wszystkim ze względu na wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych. Zastrzeżenia budzą również ograniczone możliwości przewidywania bardziej agresywnego przebiegu i gorszego rokowania.

Niektóre amerykańskie towarzystwa lekarskie, takie jak *American Cancer Society* (ACS) i *American Urological Association* (AUA) zalecają przeprowadzanie badań przesiewowych u mężczyzn powyżej 40 roku życia (coroczne badanie przez odbytnicę i oznaczanie stężenia PSA) jedynie w grupach obciążonych rodzinnie (ojciec, wuj) i Afroamerykanów. U pozostałych mężczyzn nie zaleca się prowadzenia badań przesiewowych. Podobne stanowisko zajmuje Komitet Badań Przesiewowych Nowotworów Unii Europejskiej [17]. Obecnie trwa badanie *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* oceniające wartość badań przesiewowych w grupie 200 000 mężczyzn w wieku 55–74 lat [17].

Podsumowując, dotychczas brakuje podstaw do rutynowego stosowania masowych badań przesiewowych ze względu na brak dowodów z badań III fazy, wskazujących na zmniejszenie umieralności lub poprawę jakości życia. Jednocześnie wprowadzenie nowych metod rozpoznawania spowodowało ogólny wzrost wykrywalności raka gruczołu krokowego, zwiększenie częstości rozpoznania tego nowotworu w stadium ograniczonym do narządu i zmniejszenie częstości rozpoznania nowotworu z przerzutami do węzłów chłonnych. Wzrosła także częstość wykrywania nowotworów dobrze i średnio zróżnicowanych oraz rozpoznawanych u pacjentów w młodszym wieku (tym samym zwiększył się udział chorych z nowotworami o niewielkiej objętości i o mniej agresywnym przebiegu klinicznym).

Zalecenia

W świetle obecnego stanu wiedzy nie zaleca się prowadzenia rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka

gruczołu krokowego. Badania przesiewowe nadal są przedmiotem prospektywnych doświadczeń klinicznych. Mężczyźni powinni być informowani o możliwościach wykrywania raka gruczołu krokowego ograniczonego do tego narządu i korzyściach oraz potencjalnych zagrożeniach wynikających z jego wczesnego rozpoznania.

Znaczenie tempa wzrostu stężenia PSA (kinetyka PSA) w rozpoznawaniu, leczeniu i rokowaniu u chorych z rakiem stercza

W związku z rozpowszechnieniem badań przesiewowych raka stercza wykrywa się w coraz niższym stadium klinicznym. Stężenie PSA, które dość dobrze charakteryzowało masę nowotworu w stadiach bardziej zaawansowanych, obecnie coraz częściej odzwierciedla łagodny rozrost stercza (BPH, *benign prostatic hypertrophy*) [18]. Jednocześnie wiadomo, że nie ma granicznej wartości PSA, poniżej której nie wykrywano by raka stercza [19, 20].

Ograniczona wartość oznaczania stężenia PSA w odróżnianiu wczesnego raka stercza od BPH, a przede wszystkim w określaniu ryzyka progresji raka rozpoznanego na podstawie biopsji wykonanej z powodu względnie niewielkiego podwyższenia stężenia PSA, może skutkować między innymi niepotrzebnym leczeniem części pacjentów, u których występuje rak niemający znaczenia klinicznego. Dlatego coraz częściej oprócz określania stężenia PSA stosuje się dodatkowo ocenę jego kinetyki, czyli tempa wzrostu stężenia PSA (PSAV, *PSA velocity*) i czasu podwajania PSA (PSA-DT, *PSA doubling time*) jako przesłanek ułatwiających zdefiniowanie wskazań do biopsji stercza.

Obserwowanie kinetyki PSA może ułatwić wczesne rozpoznanie raka stercza. U pacjentów ze stężeniem PSA 2,5–4,0 ng/ml próg odcięcia PSAV na poziomie 0,1 ng/ml na rok dość dobrze różnicuje chorych na BPH od chorych na raka stercza ($p = 0,0029$). W wieloletnich badaniach obserwacyjnych stwierdzono, iż roczny przyrost stężenia PSA u chorych z BPH wynosił 0,03–0,05 ng/ml, a u chorych na raka stercza 0,409–0,47 ng/ml [21, 22].

Szybki przyrost stężenia PSA (krótki PSA-DT i wysokie PSAV) wskazuje na szybki wzrost guza. Bardzo duży zakres PSA-DT (od kilku miesięcy do ponad 100 lat) odzwierciedla szerokie spektrum biologii raka stercza i stanowi jedno z głównych kryteriów kwalifikowania chorych do programów aktywnej obserwacji „z zamiarem leczenia” (*active surveillance with intention to treat*), czyli bez utraty możliwości zastosowania leczenia radykalnego, jeśli okaże się potrzebne. Czas podwajania PSA poniżej 2–3 lat stanowi przeciwwskazanie do odroczenia leczenia radykalnego [23–26].

Szybki wzrost stężenia PSA ma przede wszystkim istotne znaczenie rokownicze we wszystkich stadiach zaawanso-

wania choroby, w tym także w przypadku schyłkowego stadium zaawansowanego raka hormonoopornego [27]. Określenie czasu podwajania PSA stwarza też możliwość znacznie szybszej oceny wyników leczenia, będąc surogatem całkowitego czasu przeżycia. Wobec tego PSA-DT może stać się głównym miernikiem skuteczności leczenia w kontrolowanych badaniach klinicznych, umożliwiając ich przeprowadzenie z udziałem znacznie mniejszych grup chorych i w krótszym czasie [28].

Analizując kinetykę PSA, nie należy zapominać, że różnice stężenia PSA w 2 kolejnych oznaczeniach wynoszące 20–46% mogą świadczyć o jego fizjologicznej zmienności, a nie o „szybkim wzroście”. Aby uniknąć błędów w interpretowaniu PSA-DT/PSAV, trzeba opierać się na co najmniej 3 kolejnych oznaczeniach stężenia PSA [29]. Ponieważ dokładne obliczenie PSA-DT jest dość skomplikowane, w praktyce najlepiej posłużyć się prostymi graficznymi metodami estymacji, dostępnymi także w Internecie [30, 31].

Biopsja stercza

Ostateczne rozpoznanie raka stercza określa się na podstawie biopsji gruczołu krokowego. Zasadniczymi wskazaniami do jej wykonania są:

- podejrzenie raka na podstawie badania stercza palcem przez odbytnicę (DRE, *digital rectal examination*);
- zwiększenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy;
- stwierdzenie nieprawidłowości w ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS, *transrectal ultrasound*).

Podstawową metodą rozpoznania raka gruczołu krokowego jest wielomiejscowa biopsja rdzeniowa, wykonana cienką igłą *tru-cut* (18 G) pod kontrolą TRUS (^{TRUS}coreBx). Tak zwaną cienkoigłową biopsję aspiracyjną wykonywaną pod kontrolą DRE (^{FG}FNAB, *finger guided fine-needle aspiration biopsy*) lub pod kontrolą TRUS (^{TRUS}FNAB, *TRUS guided fine-needle aspiration biopsy*) stosuje się jedynie w przypadku zdecydowanego podejrzenia raka na podstawie DRE u mężczyzn niebędących kandydatami do leczenia radykalnego, gdy chodzi wyłącznie o potwierdzenie istnienia raka jawnego klinicznie.

Wyróżnia się następujące typy biopsji:

- biopsja „mappingowa” — polegająca na pobraniu od co najmniej 6 do ponad 20 wycinków z określonych miejsc stercza, w których prawdopodobieństwo istnienia raka jest największe (zwłaszcza boczne obszary strefy obwodowej oraz okolica wierzchołka stercza); biopsję tego rodzaju wykonuje się w przypadku podejrzenia raka w sytuacji, kiedy DRE ani TRUS nie sugerują istnienia nowotworu;
- biopsja „celowana w zmianę”, czyli pobranie wycinków z wyczuwalnego lub widocznego w TRUS guza,

uzupełniona biopsją mappingową, jeśli chory jest kandydatem do leczenia radykalnego;

- biopsja „celowana i stagingowa” — ten typ biopsji wielomiejscowej obejmuje nie tylko obszary, z których pobiera się wycinki w ramach biopsji mappingowej, ale także pęczki nerwowo-naczyniowe Walsha, pęcherzyki nasienne, wierzchołek stercza oraz tkankę okołosterczową;
- biopsja „formalna” — wykonywana u chorych niebędących kandydatami do leczenia radykalnego, u których trzeba potwierdzić przed podjęciem leczenia niemal pewne istnienie raka; jest to jedyny rodzaj biopsji, który można wykonać metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (FNAB, *fine needle aspiration biopsy*) [32].

Sposób wykonania ^{TRUS}coreBx w przypadku stwierdzenia w obrębie stercza zmian sugerujących istnienie raka nie budzi wątpliwości — wycinki pobiera się z „podejrzanej” zmiany, a u mężczyzn będących potencjalnymi kandydatami do leczenia radykalnego również z pozostałych obszarów strefy obwodowej. Natomiast sposób przeprowadzenia ^{TRUS}coreBx u mężczyzn, u których wyniki DRE i TRUS są ujemne, nie jest standardowy. Stosuje się wiele schematów ^{TRUS}coreBx różniących się liczbą i miejscem pobrania wycinków ze stercza. Schemat klasyczny, zaproponowany niemal 20 lat temu [33], polega na pobraniu 6 wycinków ze strefy obwodowej (po 3 wycinki z każdej strony) obydwu płatów stercza (biopsja sekstantowa — *sextant biopsy*). Od kilku lat wiadomo, że stosowanie biopsji sekstantowej nie wystarcza, aby rozpoznać wszystkie raki istotne klinicznie [34]. Dlatego zaproponowano kilka „bogatszych” schematów wykonywania ^{TRUS}coreBx, obejmujących większą liczbę wycinków. Ponadto, w związku z większym prawdopodobieństwem istnienia raka w bocznych obszarach stercza, zaleca się pobranie kilku rdzeni tkankowych z tych obszarów (*more lateral biopsy*).

Procedurę ^{TRUS}coreBx należy opisać w odpowiednim protokole, uwzględniającym wiele danych (m.in. wiek badanego, wynik DRE, stężenie PSA, objętość stercza, cechy ultrasonograficzne stercza oraz miejsca, z których pobrano rdzenie tkankowe). Ułatwia to później podjęcie decyzji terapeutycznej lub określenie wskazań do ponownej biopsji, jeśli wynik pierwszej okazał się ujemny. W przypadku ujemnego wyniku ^{TRUS}coreBx oznaczenie zmian wykrytych w poszczególnych rdzeniach ułatwia określenie miejsc pobrania wycinków, jeśli konieczne okaże się ponowne wykonanie biopsji. Dodatkowo jeden z końców wałeczka tkankowego od strony powierzchni stercza należy podczas biopsji oznaczyć tuszem. Umożliwia to precyzyjną ocenę histopatologiczną stosunku utkania nowotworowego do powierzchni narządu i otaczających tkanek.

Czułość biopsji formalnej oraz „celowanej i stagingowej” określa się na niemal 100%, zaś biopsji „celowanej

w zmianę” — na ponad 80% [32]. Czułość biopsji „mappingowej” zależy od stężenia PSA; dla wartości PSA < 4 ng/ml, 4–10 ng/ml oraz > 10 ng/ml wynosi ona odpowiednio: prawie 20%, nieco ponad 20% oraz 65–70% [35, 36]. W razie ujemnego wyniku ^{TRUS}coreBx u mężczyzn, u których nadal podejrzewa się istnienie raka, należy wykonać biopsję rozszerzoną po upływie kilku do kilkunastu tygodni od pierwszej biopsji [36–38]. Możliwość wykrycia raka na podstawie powtórnej biopsji u mężczyzn, u których stężenie PSA wynosi 4–10 ng/ml lub > 10 ng/ml, ocenia się odpowiednio na 10% i 37% [37, 39, 40].

Powikłania wielomiejscowej ^{TRUS}coreBx zdarzają się rzadko i na ogół nie są groźne. Ryzyko wystąpienia poważnych powikłań jest niewielkie (0,1%), natomiast częstość powikłań o małym znaczeniu klinicznym, niewymagających leczenia zachowawczego ani chirurgicznego, ocenia się na 60–70% [41]. Zakażenie po ^{TRUS}coreBx wykonanej po zapobiegawczym podaniu antybiotyku występuje tylko u niespełna 0,1% mężczyzn, zaś częstość występowania krwiomoczu o niewielkim stopniu, hematohezji i/lub hematospermii wynosi odpowiednio 2,1–78%, 40–62% oraz 4–78,3% [41–44].

Patomorfologiczne opracowanie materiału tkankowego z raka stercza

Badanie histopatologiczne opiera się na ocenie skrawków standardowo barwionych hematoksyliną-eozyną, pochodzących z materiału biopsyjnego utrwalanego w 4% buforowanej formalinie i zatopionego w blokach parafinowych. W wybranych przypadkach stosuje się barwienia dodatkowe, w szczególności reakcje immunohistochemiczne ułatwiające różnicowanie łagodnych i złośliwych rozrostów stercza.

Najistotniejszym celem biopsji gruboigłowej stercza jest rozpoznanie raka tego narządu. W przypadkach biopstatów zawierających utkanie tego nowotworu raport badania histopatologicznego powinien zawierać następujące dodatkowe informacje.

Typ histologiczny raka

Najczęstszym nowotworem stercza u dorosłych jest rak gruczołowy, w 99% przypadków tak zwany typ zrazikowy. Inne warianty raka stercza, takie jak rak przewodowy, śluzotwórczy, sygnetowatokomórkowy, drobnokomórkowy czy gruczołowo-płaskonabłonkowy, wiążą się najczęściej ze złym rokowaniem.

Stopień histologicznej złośliwości według Gleasona (GS)

Stosuje się tak zwaną łączną sumę według Gleasona (*Gleason score*), obejmującą ocenę dwóch najbardziej

rozległych typów utkania raka (głównego i drugiego pod względem rozległości) w badanym materiale. Wynik histopatologiczny powinien zawierać obie składowe łącznej sumy według Gleasona, przy czym składowa główna umieszczana jest w pierwszej kolejności. Jeśli poszczególne biopstaty nadesłane są do badania oddzielnie, stopień złośliwości według Gleasona powinno się oceniać w każdym z nich osobno. Raport badania można też uzupełnić łączną oceną stopnia złośliwości raka stwierdzonego w całym badanym materiale biopsyjnym.

Rozległość utkania nowotworowego

Raport z badania histopatologicznego powinien zawierać informację dotyczącą liczby wałeczków tkankowych zajętych przez utkanie nowotworowe oraz dokładniejsze informacje o rozległości nowotworu (łączną „długość” utkania raka stwierdzonego w całym materiale biopsyjnym, wyrażoną w milimetrach lub odsetek materiału biopsyjnego zajętego przez naciek nowotworu w połączeniu z procentową oceną jego rozległości w poszczególnych wałeczkach tkankowych). W przypadkach rozfragmentowanego materiału biopsyjnego nadesłanego do badania w jednym pojemniku należy ocenić odsetek zbadanego materiału zajęty przez nowotwór.

Naciekane struktury

Obecność w materiale biopsyjnym nacieku raka w tkance tłuszczowej czy ścianie pęcherzyka nasiennego jest wiarygodnym świadectwem zajęcia przez nowotwór tkanek okołosterczowych i kwalifikuje się ją jako stopień zaawansowania pT3. Naciekanie nerwów nie ma niezależnej wartości rokowniczej, ale w wielu przypadkach towarzyszy naciekaniu tkanek okołosterczowych.

Naciekanie naczyń chłonnych i krwionośnych

Zmiany te występują rzadko w materiale biopsyjnym. Naciekanie naczyń chłonnych w materiale pooperacyjnym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przerzutów, w tym do węzłów chłonnych, oraz częstszymi nawrotami biochemicznymi.

W biopstatkach stercza u chorych po radioterapii (brachyterapia lub teleradioterapia) utkanie raka może wykazywać cechy zwyrodnienia w stopniu uniemożliwiającym ocenę stopnia złośliwości według Gleasona. Informację taką należy umieścić w raporcie badania histopatologicznego.

W przypadkach biopstatów niezawierających utkania nowotworowego najważniejsze kategorie diagnostyczne to: — atypowe rozrosty zrazikowe — w około 2,5% biopsji igłowych stwierdza się histologicznie obecność niewielkich rozrostów zrazikowych budzących podejrzenie raka gruczołowego, ale niespełniających wszyst-

kich kryteriów diagnostycznych. Zmiany te określa się mianem „atypowych rozrostów zrazikowych” i są wskazaniem do powtórzenia biopsji, ponieważ w powtórnych biopsjach utkanie raka stwierdza się nawet w 57% przypadków;

- nowotworzenie śródnabłonkowe (PIN, *prostatic intraepithelial neoplasia*) — zmiany typu *high-grade* PIN nie mają znaczenia rokowniczego, ale w około 30% powtórnych biopsji stwierdza się ogniska raka. Znaczenie kliniczne i biologiczne zmian typu *low-grade* PIN pozostaje nieznane, a różnice rozpoznań pomiędzy poszczególnymi diagnostami są znaczne. Z tego względu rozpoznania tego nie trzeba umieszczać w wyniku badania histopatologicznego;
- zapalenie — wynik badania histopatologicznego powinien zawierać informacje o rozległości nacieków zapalnych i ich składzie komórkowym. W rozpoznaniach należy unikać terminu *prostatitis*, ponieważ obraz mikroskopowy zapalenia w wielu przypadkach nie wiąże się z obrazem klinicznym;
- łagodne utkanie gruczołu krokowego — jest to kategoria diagnostyczna stosowana w przypadkach zmian mikroskopowych innych niż powyższe. Raport badania histopatologicznego może zawierać dodatkowe informacje na temat stwierdzonych zmian, na przykład łagodnego rozrostu lub zaniku.

Preparaty z przezcewkowej resekcji stercza (TURP, *transurethral resection of prostate*) powinno się w całości zbadać mikroskopowo. W przypadku stwierdzenia obecności raka należy określić jego typ histologiczny, stopień złośliwości według Gleasona oraz szacunkowy odsetek materiału tkankowego zajęty przez nowotwór.

W przypadkach prostatektomii radykalnej zaleca się oznaczenie wszystkich brzegów preparatu pooperacyjnego niezmywalnym, czarnym tuszem. Umożliwia to wiarygodną ocenę linii cięcia chirurgicznego. Do badania mikroskopowego pobiera się wycinki z gruczołu krokowego, towarzyszących mu zazwyczaj pęcherzyków nasiennych oraz usuniętych dodatkowo węzłów chłonnych. Liczba wycinków pobieranych z gruczołu krokowego jest kwestią dyskusyjną. W przypadkach widocznego makroskopowego nacieku nowotworowego do badania mikroskopowego powinno się pobrać nie mniej niż 4 wycinki z guza, 2 wycinki z pozostałego mięszu narządu oraz wycinki z marginesów chirurgicznych. Jeśli utkanie nowotworu nie jest jednoznacznie widoczne makroskopowo, zaleca się pobranie do badania mikroskopowego całego narządu.

Zalecenia

Protokół badania histopatologicznego powinien zawierać następujące dane:

1. Typ raka.
2. Stopień histologicznej złośliwości według Gleasona (suma według Gleasona).

3. Elementy pozwalające na określenie stopnia zaawansowania według systemu TNM (*tumor, nodules, metastases*): szacunkowy odsetek objętości narządu nacieczony przez raka, informację o zajęciu jednego lub obu płatów narządu, stosunek nacieku raka do pseudotorebki narządowej i struktur sąsiadujących (np. pęcherzyków nasiennych). Ponadto zaleca się podanie największego wymiaru nacieku raka.
4. Stan marginesów chirurgicznych: radialnego, proksymalnego (od strony pęcherza moczowego) oraz dystalnego (cewkowego).
5. Obecność w gruczole krokowym innych zmian, takich jak *high-grade* PIN, łagodny rozrost guzkowy, zanik, ogniska zawałowe.
6. Stan usuniętych z gruczołem krokowym węzłów chłonnych. Jeżeli stwierdza się przerzuty raka do węzłów chłonnych, należy podać ich liczbę oraz fakt ewentualnego naciekania tkanek okołowężłowych.

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Do oceny stopnia zaawansowania raka stercza stosuje się system TMN z 2002 roku:

Tumor

- TX — nie można ocenić guza pierwotnego
 T0 — nie stwierdza się guza pierwotnego
 T1 — guz klinicznie niejawny, niewyczuwalny w badaniu stercza palcem, niewidoczny w badaniach obrazowych
- T1a — guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego wyciętej tkanki stercza — utkanie raka stwierdza się w $\leq 5\%$ tkanki
 T1b — guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego wyciętej tkanki stercza — utkanie raka stwierdza się w $> 5\%$ tkanki
 T1c — guz rozpoznany na podstawie biopsji stercza (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
- T2 — guz ograniczony do stercza
 T2a — guz obejmujący nie więcej niż połowę jednego płata stercza
 T2b — guz obejmujący więcej niż połowę jednego płata stercza, ale nie dotyczący drugiego płata
 T2c — guz obejmujący obydwa płaty stercza
- T3 — guz naciekający poza torebkę stercza
 T3a — naciek szerzący się poza torebkę stercza po jednej lub po obu stronach
 T3b — guz naciekający pęcherzyk nasienny lub obydwa pęcherzyki nasienne
- T4 — guz nieruchomy lub naciekający tkanki inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza mo-

czowego, zwieracz zewnętrzny cewki, odbytnicę, mięśnie dźwigacze odbytu lub ścianę miednicy

Nodules

N1 — przerzut (przerzuty) w regionalnych węzłach chłonnych

Metastases

M1 — przerzuty odległe

M1a — w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych

M1b — w kościach

M1c — o innym umiejscowieniu

Radykalne leczenie chirurgiczne chorych na wczesnego raka stercza (cT1-2N0M0)

Zgodnie z zaleceniami *European Association of Urology* z 2006 roku [45] standardowym postępowaniem chirurgicznym w raku gruczołu krokowego ograniczonym do narządu jest radykalna prostatektomia. W związku z niewielką dynamiką raka gruczołu krokowego leczenie chirurgiczne jest uzasadnione w grupie pacjentów, u których przewidywana długość życia przekracza 10 lat. W przypadkach guzów T1a o niskim stopniu złośliwości histologicznej (cecha G1, stopień złośliwości wg Gleasona ≤ 4) leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadku oczekiwanego czasu życia przekraczającego 15 lat.

Prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu stercza wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Najczęściej stosuje się technikę radykalnej prostatektomii z dostępu nad spojeniem łonowym (RRP, *radical retropubic prostatectomy*). W porównaniu z dostępem kroczowym (RPP, *radical perineal prostatectomy*) prostatektomia z dostępu załonowego umożliwia jednoczesne usunięcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej [46]. Coraz większą popularnością cieszy się laparoskopowa lub retroperitoneoskopowa prostatektomia radykalna [47]. W wybranych przypadkach istnieje możliwość łączenia laparoskopowej limfadenektomii miedniczej i prostatektomii kroczowej, co znacznie zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Nadal nie ma przekonujących wyników badań porównawczych, które wskazywałyby na przewagę jednej z wymienionych technik operacyjnych nad pozostałymi.

Powikłania radykalnej prostatektomii

Śmiertelność pooperacyjna w przypadku radykalnej prostatektomii nie przekracza 2% [48]. Najważniejszymi po-

wikłaniami pooperacyjnymi są zaburzenia trzymania moczu, w tym niewydolność zespolenia pęcherzowo-cewkowego z przeciekaniem moczu (1,2–4% chorych), nietrzymanie moczu II–III stopnia stwierdzone w chwili opuszczania oddziału urologii (niemal 50% chorych) i nietrzymanie moczu III stopnia stwierdzone po roku od daty leczenia (7,7% chorych). Najczęstszym niepożądanym następstwem radykalnej prostatektomii są trwałe zaburzenia wzrodu prącia, występujące u ponad 90% operowanych [46].

Do innych częstych powikłań należą: krwawienie (1–11,5%), uszkodzenie odbytnicy (0,0–5,4%), zakrzepica żył głębokich (0,0–8,3%) i zatorowość płucna (0,8–7,7) [49].

Radykalna prostatektomia z zaoszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych

Utrzymaniu sprawności płciowej po prostatektomii radykalnej sprzyja zachowanie pęczków nerwowo-naczyniowych Walsh'a (*neurovascular bundles*). Operacja z zachowaniem pęczków nerwowo-naczyniowych (NSRP, *nerve sparing radical prostatectomy*) ma uzasadnienie jedynie u chorych bez zaburzeń wzrodu przed zabiegiem, jednak pod warunkiem, że jej zastosowanie nie upośledzi doszczędności resekcji. Radykalna prostatektomia z zachowaniem sprawności płciowej jest możliwa tylko we wczesnych stopniach zaawansowania nowotworu, gdy zmiany stwierdzone w biopsji dotyczą jednego płata. W innych przypadkach operacja ta wiąże się ze wzrostem ryzyka miejscowego nawrotu nowotworu.

Kwalifikacja chorych do radykalnej prostatektomii z oszczędzeniem pęczka naczyniowo-nerwowego obejmuje, zgodnie z zaleceniem *First International Consultation on Prostate Cancer* [46], mężczyzn z:

- prawidłową sprawnością płciową przed operacją i zdecydowanych na zachowanie jej po leczeniu chirurgicznym;
- guzem niewyczuwalnym palpacyjnie zarówno przed operacją, jak i śródoperacyjnie po stronie planowanego oszczędzenia pęczka nerwowego;
- nowotworem w stopniu złośliwości histologicznej G1 lub G2 (stopień złośliwości wg Gleasona < 7) określonym na podstawie biopsji;
- guzem niewyczuwalnym palpacyjnie w okolicy wierzchołka gruczołu krokowego;
- negatywnym wynikiem biopsji okolicy wierzchołka gruczołu krokowego.

Kliniczne podejrzenie naciekania torebki gruczołu krokowego lub lokalizacja guza w sąsiedztwie wierzchołka gruczołu stanowią przeciwwskazanie do radykalnej prostatektomii z zachowaniem pęczka naczyniowo-nerwowego, podobnie jak stężenie PSA przed operacją wyższe niż 10 ng/ml [45].

Wyniki radykalnej prostatektomii u chorych na raka stercza

Biochemiczną miarą onkologicznej doszczętności operacji jest spadek stężenia PSA w surowicy do tak zwanych wartości nieoznaczalnych ($< 0,2$ ng/ml) po upływie 3 tygodni od przeprowadzenia operacji. Jeśli stężenie PSA oznaczone we wczesnym okresie po operacji jest wyższe, może to świadczyć o pozostawieniu nacieku nowotworowego albo fragmentu prawidłowego stercza lub o istnieniu przerzutów niewykrytych przed operacją.

Radykalna prostatektomia zapewnia przeżycie 10-letnie bez wznowy raka u około 65–75% operowanych. Przeżycie 5-letnie i 10-letnie bez wznowy biochemicznej wynosi odpowiednio 69–84% i 47–75% [50]. Wpływ leczenia radykalnego u chorych na raka gruczołu krokowego na czas całkowitego przeżycia budzi wciąż wiele kontrowersji. Dotychczas nie wykazano w sposób wiarygodny zmniejszenia umieralności w wyniku zabiegu operacyjnego. W jedynym opublikowanym dotychczas badaniu randomizowanym, obejmującym dużą liczbę chorych poddanych obserwacji lub radykalnej prostatektomii, wykazano, że zabieg ten wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu raka stercza i zmniejszeniem ryzyka powstania przerzutów. Ponadto po raz pierwszy stwierdzono, że w grupie mężczyzn poddanych radykalnej prostatektomii ogólna umieralność jest mniejsza niż w grupie mężczyzn poddanych obserwacji [45, 50].

Efekt leczenia chirurgicznego mierzony za pomocą czasu do wystąpienia wznowy biochemicznej oraz ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej lub uogólnionej, a także czasem przeżycia swoistym dla raka gruczołu krokowego, można oszacować na podstawie analizy czynników określanych przedoperacyjnie (PSA, kliniczny stopień zaawansowania, stopień złośliwości wg Gleasona określony na podstawie biopsji stercza, liczba i odsetek powierzchni biopłatów wykazujących utkanie raka) oraz pooperacyjnie (patologiczny stopień zaawansowania i złośliwości raka, stan regionalnych węzłów chłonnych, stan marginesów chirurgicznych usuniętego stercza oraz pooperacyjne stężenie PSA).

Obserwacja po radykalnej prostatektomii

Zasadniczą metodą wykorzystywaną do śledzenia losów chorych po radykalnej prostatektomii jest oznaczanie stężenia PSA w surowicy (oznaczanie odsetka wolnego PSA nie ma uzasadnienia). Zaleca się następujący schemat oznaczeń stężenia PSA: po 3, 6 i 12 miesiącach od zabiegu, a następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i później co rok [45]. Wystąpienie wznowy biochemicznej po upływie co najmniej roku od operacji oraz szybki wzrost stężenia PSA przemawiają za istnieniem przerzutów. Powolny wzrost stężenia PSA wy-

stępujący w krótszym czasie po operacji sugeruje wznowę miejscową. W takiej sytuacji należy rozważyć zastosowanie radykalnej radioterapii. W przypadku uogólnionej wznowy postępowaniem z wyboru jest leczenie hormonalne.

Podsumowanie

Prostatektomia radykalna jest współcześnie powszechnie akceptowanym sposobem leczenia chorych na raka ograniczonego do stercza, których spodziewane przeżycie naturalne ocenia się na nie mniej niż 10 lat. Jej skuteczność onkologiczna jest dobrze udokumentowana. Wprowadzenie w ostatnich latach technik minimalnie inwazyjnych w postaci laparoskopowej/retroperitoneoskopowej prostatektomii radykalnej wpłynęło na większą akceptację tej metody ze strony pacjentów. Wiąże się to ze zmniejszeniem urazowości zabiegu i skróceniem czasu pobytu w szpitalu, a w konsekwencji z szybszym powrotem do pełnej aktywności życiowej. Wpływ radykalnej prostatektomii na jakość życia operowanych osób wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Zalecenia

Radykalne leczenie chirurgiczne jest oprócz radioterapii podstawowym sposobem radykalnego leczenia raka ograniczonego do stercza (cT1–cT2) u chorych w dobrym stanie ogólnym, z perspektywą naturalnego przeżycia 10 lat, którzy akceptują ryzyko związane z nietrzymaniem moczu różnego stopnia oraz trwałą impotencją.

Radioterapia w ramach skojarzonego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego

W raku gruczołu krokowego radykalna radioterapia stanowi alternatywę dla radykalnej prostatektomii i można ją stosować w formie teleradioterapii (napromienniania wiązkami zewnętrznymi) lub brachyterapii.

Teleradioterapię wykorzystuje się w przypadku zaawansowania T1b–T3b (w wybranych przypadkach T4). Przeciwwskazaniem do radioterapii są przewlekłe stany zapalne jelita grubego i kolagenozy. Rak gruczołu krokowego jest nowotworem o względnie niskiej promienio-wrażliwości, wykazuje jednak zależność dawka–efekt. Techniki konformalne (3D-RT, *3D Radiation Therapy*; IMRT, *Intensity Modulated Radiation Therapy*) i eskalacja dawki promieniowania powyżej 70 Gy pozwoliły na istotną poprawę wyników leczenia bez wzrostu ryzyka powikłań i stały się standardem postępowania [51, 52]. Eskalacja dawki promieniowania z użyciem technik konformalnych zwykle nie zwiększa istotnie toksyczności leczenia [53], a zastosowanie tych technik łączy się ze

zmniejszeniem ryzyka poważnych powikłań ze strony układu pokarmowego (do 2–4%) i moczowego (do ok. 6%) [54]. Podstawą kwalifikacji chorego do określonego schematu radioterapii jest określenie grupy rokowniczej. Najczęściej stosuje się klasyfikacje zaproponowane przez Hanksa lub Zagarsa i Pollacka, przyjęte przez GEC/ESTRO w 2001 roku. Do grupy niskiego ryzyka zalicza się chorych z cechą T1–T2, stopniem złośliwości według Gleasona ≤ 6 oraz stężeniem PSA ≤ 10 ng/ml. Do grupy pośredniego ryzyka należą chorzy ze stopniem złośliwości według Gleasona ≥ 7 lub PSA > 10 ng/ml, a współistnienie tych dwóch czynników jest cechą kwalifikującą chorego do grupy o złym rokowaniu.

Przedmiotem dyskusji jest przyjęcie granicznej wartości wyjściowego, maksymalnego stężenia PSA, powyżej którego nie powinno się stosować radykalnej radioterapii. W przypadku wyjściowego stężenia PSA powyżej 20 ng/ml przy kwalifikacji do radioterapii należy przede wszystkim uwzględnić stopień złośliwości według Gleasona, a także cechę T. W pracy Shipley i wsp. [55] przy stężeniu PSA powyżej 19,7 ng/ml i stopniu złośliwości według Gleasona 2–6 prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez wznowy biochemicznej wynosiło około 47%, a przy stopniu złośliwości według Gleasona 7–10 — 29%.

Przy kwalifikowaniu do radioterapii chorych z wyjściowym stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml można posłużyć się wzorem Roacha [56]:

$$N+ = 2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10$$

Umożliwia on oszacowanie ryzyka zajęcia przerzutami regionalnych węzłów chłonnych. Zgodnie z powyższym równaniem u chorych z wyjściowym stężeniem PSA powyżej 30 ng/ml i stopniem złośliwości według Gleasona wynoszącym 7 ryzyko zajęcia regionalnych węzłów chłonnych wynosi 30% i kwalifikacja do radioterapii powinna być bardzo ostrożna.

Przedmiotem kontrowersji w teleradioterapii jest też objętość napromienianych tkanek. Część autorów postuluje, aby w pierwszym etapie obejmować elektrywnym napromienianiem węzły chłonne miednicy, a następnie, po dawce około 45–50 Gy, podwyższać dawkę na obszar gruczołu krokowego [57]. Taka strategia powinna dotyczyć zwłaszcza pacjentów, u których ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest większe niż 15%. Zdaniem innych badaczy obszar napromieniania powinien obejmować wyłącznie gruczoł krokowy z podstawą pęcherzyków nasiennych i ewentualnie pęcherzyki nasienne. Wykazano bowiem, że przeżycie wolne od wznowy biochemicznej wiąże się z zastosowaną dawką, a nie z obszarem napromieniania [58]. Zwolennicy napromieniania „małymi polami” uważają, że dawka elektrywna nie niszczy mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, a złe rokowanie w przypadku

ich zajęcia wiąże się z wysokim ryzykiem przerzutów odległych. Ponadto, zdecydowana większość chorych z powyższej grupy rokowniczej otrzymuje wstępne lub uzupełniające leczenie hormonalne.

Istnieje hipoteza, że ze względu na małą wartość parametru α/β w raku gruczołu krokowego korzystnego efektu można oczekiwać po podaniu mniej licznych, podwyższonych dawek promieniowania (leczenie hipofrakcjonowane) [59] lub zastosowaniu techniki leczenia, wysokimi mocami dawek HDR (*high dose rate*). Słuszność tej koncepcji wymaga jednak weryfikacji w badaniach randomizowanych.

Brachyterapię śródtkankową można zastosować jako metodę samodzielną lub w celu miejscowego podwyższenia dawki w skojarzeniu z teleradioterapią, przy spełnieniu kryteriów ICRU 58 (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) [60, 61]. Brachyterapię w formie wszczepienia na stałe ziaren promieniotwórczych jodu (^{125}I) lub palladu (^{103}Pd) można stosować w grupie chorych o niższym ryzyku progresji ($\leq \text{T2b}$, stopień wg Gleasona ≤ 7 i/lub PSA ≤ 10 ng/ml). W grupie o gorszym rokowaniu ($> \text{T2b}$, stopień wg Gleasona > 8 i/lub PSA > 10 ng/ml) brachyterapię powinno się skojarzyć z teleradioterapią. Do wyłącznej brachyterapii kwalifikują się chorzy spełniający następujące warunki: wartość w skali międzynarodowego systemu oceny objawów łagodnego rozrostu stercza (IPSS, *International Prostate Score System*) 0–8, objętość stercza < 40 ml, maksymalny przepływ (Q_{max} , *maximum flow*) > 15 ml/s, brak zalegania moczu po mikcji, brak przezcewkowej resekcji gruczołka stercza (TURP, *transurethral resection of the prostate*) w wywiadzie [62]. Obecnie żaden z krajowych ośrodków nie ma możliwości zastosowania techniki niskiej mocy dawki z użyciem ziaren ^{125}I lub ^{103}Pd . Brachyterapię HDR z użyciem ^{192}Ir można zastosować w celu miejscowego podwyższenia dawki naprzemiennie z teleradioterapią (brachy-/tele-/brachyterapia) lub po jej zakończeniu. Jako metodę wyłącznego leczenia można ją stosować w ramach badań klinicznych. Brachyterapię można ponadto rozważać jako leczenie „ratunkowe” w przypadku wznowy po teleradioterapii.

Zalecenia dotyczące wyłącznej radioterapii

Technika leczenia, dawka promieniowania i zakres napromienianych struktur anatomicznych zależą od przynależności do grupy rokowniczej. Wymagane jest przeprowadzenie trójwymiarowego planowania radioterapii zgodnie z międzynarodowymi standardami (protokoły ICRU 50 i 62). W grupie chorych, u których ryzyko wznowy jest małe, dawka całkowita powinna wynosić 70–75 Gy (35–41 frakcji). W grupie pacjentów o pośrednim i dużym ryzyku zaleca się eskalację dawki do 75–80 Gy (lub równoważnej biologicznie przy alternatywnych

schematach frakcjonowania) [63]. W przypadku ograniczenia objętości napromienianej do miejscowego podwyższenia dawki wskazane jest codzienne monitorowanie poprawności pozycjonowania (ultrasonografia, wszczepione znaczniki, zintegrowane z aparatami terapeutycznymi systemy tomografii komputerowej) i/lub użycie urządzeń ograniczających ruchomość narządów (stabilizujący balon doodbytniczy). Do elektywnego napromieniania regionalnych węzłów chłonnych można kwalifikować chorych, u których ryzyko przerzutów, wyliczone na przykład z tablic Partina, przekracza 15% [64]. W wyłącznej brachyterapii z zastosowaniem wszczepiania źródeł na stałe podawane są dawki rzędu 125 Gy (^{103}Pd)–145 Gy (^{125}I). W skojarzonej teleradioterapii i brachyterapii metodą *afterloading* stosuje się następujące schematy leczenia: dawka z teleradioterapii — 45–50 Gy, dawka z brachyterapii — 2 frakcje po 10–15 Gy, 3 frakcje po 5,5–10,5 Gy lub 4 frakcje po 3–4 Gy [65].

Uzupełniająca radioterapia po zabiegu operacyjnym

W przypadku zaawansowania pT3, pomimo normalizacji stężenia PSA ($< 0,2$ ng/ml), ryzyko nawrotu po zabiegu operacyjnym wynosi około 50%. W powyższej sytuacji zastosowanie uzupełniającego napromieniania pozwala zmniejszyć to ryzyko o ponad 50%. Uzupełniająca radioterapia stosowana bezpośrednio po zabiegu operacyjnym u chorych ze stężeniem PSA $< 0,2$ ng/ml i obecnością czynników ryzyka progresji miejscowej pozwala uzyskać wyższe odsetki biochemicznej remisji niż napromienianie odroczone do wznowy biochemicznej, zwłaszcza w przypadkach, gdy stężenie PSA w momencie nawrotu jest wyższe niż 1 ng/ml. Wskazaniem do zastosowania bezpośredniej radioterapii uzupełniającej przy pooperacyjnym stężeniu PSA $< 0,2$ ng/ml jest naciekanie pęcherzyków nasiennych, obecność nacieków nowotworowych w marginesach chirurgicznych lub przekraczanie torebki stercza przez naciek. Dodatkowymi czynnikami klinicznymi zwiększającymi ryzyko wznowy są indeks Gleasona > 6 i przedoperacyjne stężenie PSA > 10 ng/ml [66–68]. Ponadto radioterapię pooperacyjną zaleca się u chorych z przetrwałym stężeniem PSA $> 0,2$ ng/ml, u których wykluczono obecność przerzutów odległych.

Planowanie radioterapii powinno opierać się na przedoperacyjnym obrazie radiologicznym gruczołu krokowego. Według większości autorów napromienianiem elektywnym (45–50 Gy) powinny być objęte regionalne węzły chłonne. Całkowite dawki radioterapii powinny zawierać się w zakresie 60–70 Gy. Należy zastosować konformalne techniki napromieniania, które pozwalają zmniejszyć ryzyko powikłań popromiennych [69].

Hormonoterapia

Około 85% noworozpoznanych raków gruczołu krokowego jest wrażliwych na terapię hormonalną. Leczenie antyandrogenowe stanowi podstawowy sposób postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego, których nie można zakwalifikować do leczenia radykalnego. Średni czas odpowiedzi na takie leczenie wynosi 2–3 lata. Zahamowanie stymulacji androgenowej komórek raka można uzyskać przez:

- chirurgiczne usunięcie gonad;
- przerwanie osi podwzgórze–przysadka–gonady;
- bezpośrednie hamowanie oddziaływania androgenów na ich receptory.

Współczesne metody hormonoterapii obejmują orchiektomię, leki z grupy analogów gonadoliberyny (agoniści LHRH), leki blokujące receptor androgenowy (antyandrogeny) oraz skojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (lek z grupy agonistów LHRH) z antyandrogenem — tak zwana maksymalna blokada androgenowa (MAB, *maximal androgen blockade*) [9, 10, 70, 71]. Terapię z zastosowaniem estrogenów ze względu na towarzyszące jej działania niepożądane obecnie zaleca się rzadko, zwykle jako hormonoterapię drugiej linii.

Wskazania do hormonoterapii obejmują następujące sytuacje kliniczne [9, 10]:

- stadium zaawansowania miejscowego (stopień zaawansowania T3–4NxMx) — jako monoterapia lub skojarzona z metodami leczenia miejscowego;
- stadium uogólnienia (stopień zaawansowania TxN+M+) — jako podstawowa metoda leczenia;
- stadium wczesne (stopień zaawansowania T1b–T2) — wyłącznie u chorych z objawami choroby, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia miejscowego z jakiegokolwiek spośród wymienionych powodów:
 - a) przewidywany krótki czas przeżycia (ze względu na podeszły wiek lub schorzenia współistniejące) i brak zgody na wyłączną obserwację,
 - b) brak możliwości leczenia radykalnego ze względu na stan ogólny i/lub schorzenia współistniejące,
 - c) odmowa radykalnego leczenia.

Hormonoterapia nie stanowi natomiast alternatywy dla radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii u pacjentów kwalifikujących się do tych metod.

Paliatywna hormonoterapia pierwszej linii

Hormonoterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na pierwotnie uogólnionego raka gruczołu krokowego oraz chorych z nawrotem po leczeniu pierwszorazowym. Dotychczas nie rozstrzygnięto wielu zagadnień z zakresu paliatywnej hormonoterapii pierwszej linii. Należą do nich między innymi czas rozpoczęcia

leczenia (wczesne lub odroczone), stosowanie maksymalnej blokady androgenowej lub prostej ablacji androgenowej, leczenie przerywane i stopniowane oraz celowość oznaczania stężenia testosteronu w planowaniu terapii hormonalnej.

Maksymalna blokada androgenowa w porównaniu z klasyczną hormonoterapią

W badaniach porównujących maksymalną blokadę androgenową (MAB) z prostą ablacją androgenową przeprowadzonych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 30805, 30843 i 30853) i *South Western Oncology Group* (SWOG/Intergroup 0036 i SWOG/Intergroup 0105) wykazano brak różnic w czasie przeżycia do progresji oraz w całkowitym czasie przeżycia w obu badanych grupach, przy większej toksyczności leczenia skojarzonego [72–75]. W metaanalizie *Prostate Cancer Trialists Cooperative Group* (PCTCG), obejmującej łącznie wyniki 27 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 7500 chorych, wykazano nieistotną klinicznie różnicę w odsetkach 5-letniego przeżycia całkowitego (25,4% vs. 23,6%) na korzyść MAB. Stwierdzono też, że wpływ maksymalnej blokady androgenowej na czas całkowitego przeżycia zależy od wyboru antyandrogenu, przy czym największą korzyść odnoszą chorzy leczeni z udziałem antyandrogenów niesteroidowych (27,6% vs. 24,7% przeżyć 5-letnich) [76].

Uwzględniając niewielką korzyść związaną z maksymalną blokadą androgenową, jej większą toksyczność oraz koszt, metody tej nie powinno się zalecać, nawet u chorych z rozsiewem nowotworu.

Wczesna hormonoterapia w porównaniu z hormonoterapią odroczoną

W badaniach porównujących hormonalną terapię wczesną i odroczoną przeprowadzonych przez *Veterans Administration Cooperative Urological Group* (VACURG 1, VACURG 2, VACURG 3) nie wykazano istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego [77, 78]. W badaniu *Medical Research Council* (MRC) co prawda odnotowano, że wczesne leczenie wydłuża czas przeżycia całkowitego i swoistego dla raka, jednak te różnice były większe wśród chorych bez przerzutów [79]. Podczas II Międzynarodowych Konsultacji dotyczących raka stercza (*2nd International Consultation on Prostate Cancer*) ustalono, że odroczoną hormonoterapię można rozważać u mężczyzn z oczekiwanym przeżyciem nieprzekraczającym 15 lat chorych na raka o zaawansowaniu klinicznym T1–2 i zróżnicowaniu G1 [80]. Wyniki późniejszych badań nie są tak jednoznaczne i wykazują zależność od stopnia zaawansowania choroby. Spośród 3 grup chorych

na zaawansowanego raka stercza: I — z przerzutami do węzłów chłonnych, II — z wysokim stężeniem PSA oraz bezobjawowymi przerzutami do kości lub tkanek miękkich oraz III — z objawowymi, bolesnymi przerzutami narządowymi, wczesna hormonoterapia konieczna jest tylko w grupie II i III, natomiast nie jest niezbędna u chorych z grupy I [81]. W wynikach dwóch badań III fazy (EORTC 30846 i 30891), w których porównano wyniki wczesnego i opóźnionego leczenia hormonalnego u chorych bez przerzutów odległych, wykazano nieznamiennie wydłużenie czasu przeżycia w grupie poddanej terapii wczesnej przy zbliżonych odsetkach zgonów związanych z rakiem. Ponadto, w badaniu 30891 zaledwie 20% zgonów wiązało się z rakiem stercza, a różnice w umieralności spowodowane były innymi przyczynami [82, 83].

Podsumowując, hormonoterapię odroczoną można stosować w raku gruczołu krokowego o mniejszym zaawansowaniu i złośliwości histologicznej, zwłaszcza u chorych z przewidywanym ograniczonym czasem przeżycia.

Monoterapia niesteroidowymi antyandrogenami

W badaniach II fazy dotyczących monoterapii flutamidem wykazano mniejszy odsetek odpowiedzi w porównaniu z ablacją androgenową. Jednak monoterapia flutamidem wiązała się z lepszą tolerancją oraz zachowaniem funkcji seksualnych [84–87].

Monoterapia bikalutamidem w dobowej dawce 50 mg wiązała się z krótszym czasem do progresji niż po kastracji chirurgicznej. Skuteczność monoterapii bikalutamidem w dobowej dawce 150 mg w raku miejscowo zaawansowanym jest podobna do uzyskiwanej przy użyciu agonistów LHRH. U chorych z przerzutami do kości oraz o znacznym zaawansowaniu miejscowym czas przeżycia był nieznacznie krótszy w porównaniu z grupą poddaną kastracji farmakologicznej. Wśród pacjentów leczonych bikalutamidem lepsza była jednak jakość życia [87–90]. Monoterapię niesteroidowymi antyandrogenami można rozważyć u chorych na raka gruczołu krokowego w stadium zaawansowania miejscowego lub uogólnienia, o małej masie przerzutów (stężenie PSA < 100 ng/ml), dla których duże znaczenie ma jakość życia i sprawność seksualna [10].

Inne formy hormonoterapii

Monoterapii finasterydem, skojarzonego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami i finasterydem (minimalna blokada androgenowa), potrójnej blokady androgenowej (chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji połączonej z podawaniem niesteroidowych antyandrogenów i finasterydu) dotychczas nie zweryfikowano w badaniach o wystarczającej wiarygodności i nie można obecnie rekomendować tych metod [91–96].

Hormonoterapia przerywana

Dotychczas jednoznacznie nie ustalono skuteczności przerywanej hormonoterapii. Opublikowane wyniki w większości dotyczą badań nierandomizowanych, a zróżnicowane kryteria włączenia chorych i przerywania hormonoterapii, odmienne schematy leczenia oraz różnice w doborze chorych uniemożliwiają ich porównanie. W badaniach nierandomizowanych wykazano, że przerywana hormonoterapia poprawia jakość życia, zmniejsza koszty leczenia i pozwala na uzyskanie czasu przeżycia porównywalnego z ciągłą terapią hormonalną [97]. Autorzy wspomnianych badań polecają tę metodę u pacjentów z rakami miejscowo zaawansowanymi (T3N0M0) lub z ograniczonymi przerzutami do węzłów chłonnych [98–101]. Wstępne wyniki badań III fazy zaprezentowane ostatnio przez Calais da Silva i wsp. [102] i Millera i wsp. [103] wykazały, że przerywana terapia hormonalna, w porównaniu z ciągłą maksymalną blokadą androgenową, nie zwiększa ryzyka zgonu, częstości progresji obiektywnej oraz objawowej, a także poprawia jakość życia i jest tańsza. W metaanalizie opierającej się na obserwacji 1653 chorych leczonych w 11 ośrodkach wykazano, że przy leczeniu przerywanym prowadzenie hormonoterapii dłużej niż 3 miesiące nie poprawia jej skuteczności, stosowanie maksymalnej blokady androgenowej lub samych analogów LHRH jest korzystniejsze od monoterapii antyandrogenami, a wartość nadiru PSA jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Czynnikiem rokowniczym było też wyjściowe stężenie PSA, natomiast nie były nimi stopień miejscowego zaawansowania (T) oraz zróżnicowania raka w skali Gleasona [104].

Przydatność oznaczania stężenia testosteronu w odniesieniu do dawkowania agonistów LHRH

W odniesieniu do hormonoterapii agonistami LHRH podaje się wątpliwość stosowanie jednakowych dawek u wszystkich chorych (niezależnie od masy ciała, wieku oraz czasu leczenia), podczas gdy wydłużenie czasu leczenia i podeszły wiek chorych mają związek z dłuższym utrzymywaniem się kastracyjnego stężenia testosteronu po podaniu agonistów LHRH. Wykazano, że średni czas utrzymywania się kastracyjnego stężenia testosteronu, po podaniu 3-miesięcznej dawki (*depot*) agonisty LHRH wynosi 6 miesięcy. Odnotowano także, że w trakcie leczenia u 5% chorych stężenie testosteronu przekracza 50 ng/dl, a u 15% chorych jest wyższe niż 15 ng/dl. Ponadto podawanie gosereliny pod kontrolą stężenia testosteronu w surowicy poprawia jakość życia chorych i zmniejsza koszt leczenia, bez wpływu na skuteczność wyrażoną wskaźnikami czasu przeżycia [105, 106]. Jednocześnie nie udowodniono dotychczas związku pomiędzy stężeniem testosteronu (w zakresie stężeń poniżej 50 ng/dl) a czasem przeżycia.

Zalecenia

Leczenie hormonalne jest postępowaniem z wyboru u chorych na uogólnionego i miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz można je stosować w wyjątkowych przypadkach raka ograniczonego do gruczołu krokowego z obecnością objawów klinicznych i bez możliwości leczenia miejscowego (przeciwwskazania lub odmowa poddania się leczeniu radykalnemu).

Stosowanie niesteroidowych antyandrogenów jest uzasadnione tylko w pierwszym okresie stosowania agonistów LHRH. Ze względu na porównywalne wskaźniki skuteczności całkowitej blokady i ablacji androgenowej nie zaleca się rutynowego stosowania maksymalnej blokady androgenowej.

Stosowanie maksymalnej blokady androgenowej z użyciem octanu cyproteronu pogarsza wyniki leczenia w porównaniu z prostą supresją androgenową.

Odroczoną hormonoterapię można rozważyć u pacjentów z rakiem mniej zaawansowanym, dobrze zróżnicowanym, zwłaszcza u chorych z perspektywą krótkiego czasu przeżycia.

Monoterapia niesteroidowymi antyandrogenami stanowi alternatywę u chorych z rozpoznaniem raka miejscowo zaawansowanego, którym zależy na zachowaniu funkcji seksualnych.

Hormonoterapia w skojarzeniu z metodami leczenia miejscowego

Hormonoterapia jako element leczenia skojarzonego może poprzedzać metody miejscowe (hormonoterapia indukcyjna), można ją stosować równocześnie z radioterapią lub jako leczenie uzupełniające po zakończeniu leczenia chirurgicznego czy radioterapii.

Celem leczenia indukcyjnego przed zabiegiem chirurgicznym jest zmniejszenie miejscowego zaawansowania nowotworu i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania mikroskopowej doszczętności zabiegu. Celem hormonoterapii poprzedzającej radioterapię jest zmniejszenie wymiarów gruczołu i ułatwienie napromieniania. Ponadto leki hormonalne stosowane w skojarzeniu z radioterapią zmniejszają liczbę komórek klonogennych i nasilają apoptozę, zwiększając tym samym skuteczność napromieniania [107]. Celem hormonoterapii uzupełniającej jest przede wszystkim obniżenie ryzyka rozszerzenia nowotworu i wydłużenie czasu przeżycia.

Rozwój badań nad zastosowaniem hormonoterapii w skojarzeniu z metodami leczenia miejscowego stał się możliwy dzięki wprowadzeniu leków z grupy agonistów LHRH oraz antyandrogenów. Wcześniejsze próby stosowania estrogenów (dietylostilbestrol) nie przyniosły korzyści klinicznych z powodu towarzyszącego wzrostu śmiertelnych powikłań sercowo-naczyniowych.

Wyniki większości badań z losowym doбором chorych wykazały, że hormonoterapia stosowana przed leczeniem chirurgicznym powoduje znaczną regresję nowotworu i istotne zmniejszenie częstości niedoszczętnych prostatektomii. Nie towarzyszy temu jednak wydłużenie czasu przeżycia wolnego od wznowy i całkowitego czasu przeżycia. Hormonoterapia poprzedzająca napromienianie u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego poprawia wskaźnik miejscowych wyleczeń i czas przeżycia do nawrotu, a w części badań — również całkowity czas przeżycia [108, 109]. Na tej podstawie w tej grupie chorych uznano ją za postępowanie standardowe, zwłaszcza w przypadku dużej objętości gruczołu.

We wszystkich przeprowadzonych badaniach dotyczących hormonoterapii stosowanej po napromienianiu wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu lub wydłużenie czasu do nawrotu [110–113]. W kilku badaniach obserwowano dodatkowo wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [111–113], przy czym w badaniu *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 92–02) wydłużenie czasu przeżycia całkowitego dotyczyło jedynie chorych z nisko zróżnicowanym nowotworem (8–10 wg skali Gleasona) [110].

Większość badań, w których kojarzono radioterapię i leczenie hormonalne, dotyczyła chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Z tego względu uzyskanych wyników nie można odnosić do chorych we wczesnych stadiach tego nowotworu. Szczególnie dużą korzyść z leczenia hormonalnego wydają się odnosić chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy [114–117].

Obecnie prowadzi się badania oceniające rolę monoterapii antyandrogenami w uzupełnieniu standardowego postępowania (leczenie chirurgiczne, radioterapia lub ścisła obserwacja). Wczesne wyniki tych badań wskazują na znaczącą aktywność przeciwnowotworową takiego postępowania. Zrezygnowano jednak z badań nad flutamidem ze względu na dużą toksyczność leku. W badaniu oceniającym rolę bikalutamidu *Early Prostate Cancer Trial*, obejmującym ponad 8000 chorych, wykazano wydłużenie czasu do progresji w grupie leczonej hormonalnie, niezależnie od zastosowanego „postępowania standardowego” (bez wpływu na całkowity czas przeżycia). Efekt ten był jednak ograniczony do pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem, podczas gdy w grupie chorych z wczesnymi postaciami nowotworu zastosowanie bikalutamidu wydawało się wręcz pogarszać wyniki [118].

W większości z opublikowanych dotychczas badań porównywano określoną metodę i arbitralnie przyjęty czas leczenia do ramienia kontrolnego (bez hormonoterapii) — z tego powodu na ich podstawie nie można określić optymalnej metody i czasu leczenia. W większości trwających obecnie badań jako standard przyjmuje się

monoterapię analogiem LHRH (z krótkotrwałym dodatkiem antyandrogenu w celu uniknięcia przejściowego zaostrzenia dolegliwości, spowodowanego krótkotrwałym wzrostem stężeń hormonów — *tumor flare*), ale brakuje jednoznacznych dowodów popierających zasadność takiego wyboru w postępowaniu skojarzonym.

W analizie przedstawionych badań należy wziąć pod uwagę, że wiele z nich przeprowadzono przed upowszechnieniem rutynowego oznaczania stężenia PSA w surowicy i wprowadzeniem badań przesiewowych. Z tego względu badane wówczas populacje chorych mogą się znacząco różnić od obecnych, a uzyskanych wyników nie można w bezpośredni sposób odnosić do obecnej sytuacji.

Zalecenia

Nie ma wskazań do rutynowego stosowania hormonoterapii przedoperacyjnej.

Stosowanie hormonoterapii poprzedzającej radykalną radioterapię jest wskazane u chorych na raka gruczołu krokowego w stadium miejscowego zaawansowania, szczególnie w przypadku znacznego powiększenia gruczołu.

Hormonoterapia uzupełniająca jest wskazana u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem leczonych napromienianiem oraz u chorych z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, niezależnie od metody leczenia miejscowego.

Wartość uzupełniającej hormonoterapii u chorych z wczesnymi postaciami nowotworu jest niejednoznaczna i jej stosowanie poza badaniami klinicznymi jest nieuzasadnione.

Paliatywna hormonoterapia drugiej linii

Dotychczas nie ustalono optymalnego postępowania u chorych z progresją nowotworu podczas leczenia hormonalnego I rzutu. Brakuje w tej grupie wyników dużych badań randomizowanych porównujących dostępne metody leczenia, a podstawą wiedzy są przede wszystkim wyniki leczenia niewielkich grup chorych.

Wybór hormonoterapii drugiej linii przede wszystkim zależy od typu leczenia pierwszoliniowego. U pacjentów leczonych pierwotnie antyandrogenami zaleca się stosowanie kastracji chirurgicznej lub analogów LHRH, natomiast u chorych po wcześniejszej kastracji zwykle zaleca się stosowanie antyandrogenów [119, 120]. U chorych z progresją w trakcie kastracji farmakologicznej wskazane jest utrzymywanie kastracyjnych stężeń testosteronu [119, 120].

U niektórych chorych leczonych antyandrogenami występuje tak zwany „efekt odstawienia” (obniżenie stężeń

nia PSA u 14–80% chorych i obiektywna odpowiedź kliniczna u 15–30% pacjentów) [119, 121]. Uzyskana poprawa utrzymuje się zwykle przez kilka miesięcy. Wydaje się, że zjawisko to wiąże się z powstawaniem mutacji receptora androgenowego, które zmieniają działanie antyandrogenów z antagonistycznego na agonistyczne [121]. Wykazano także brak pełnej krzyżowej oporności pomiędzy różnymi antagonistami receptora androgenowego. Z tego względu podejmuje się próby sekwencyjnego stosowania różnych antyandrogenów [119–121].

U części chorych kolejną remisję można uzyskać pod wpływem leków hamujących wytwarzanie androgenów nadnerczowych (ketokonazol i aminoglutetymid), które prowadzą do farmakologicznej adrenalektomii. Oba leki stosuje się w skojarzeniu z hydrokortyzonem. Ich stosowanie wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, jednak u około połowy chorych obserwuje się poprawę kliniczną i znaczące obniżenie stężenia PSA [119–121]. Kolejną grupą preparatów hormonalnych o potwierdzonej aktywności w hormonoterapii kolejnej linii są estrogeny. Pozwalają one uzyskać obniżenie stężenia PSA u 13–62% chorych [119, 120]. Pewną korzyść można również uzyskać pod wpływem glukokortykosteroidów. Najczęściej podaje się je w skojarzeniu z preparatami hamującymi czynność kory nadnerczy lub lekami cytotoksycznymi. Mają one także wpływ na metabolizm tkanki kostnej i obniżają stężenie androgenów nadnerczowych [119, 121]. Preparatem o właściwościach częściowo hormonalnych jest estramustyna, będąca połączeniem estrogeny i mechloretaminy (lek cytotoksyczny).

Zalecenia

Hormonoterapię drugiej linii można rozważać u chorych z progresją po leczeniu hormonalnym pierwszego rzutu. U chorych z progresją w trakcie kastracji farmakologicznej zaleca się utrzymywanie kastracyjnych stężeń testosteronu. Wybór kolejnej metody leczenia zależy od leczenia hormonalnego stosowanego pierwotnie. Efekt terapeutyczny w tej grupie chorych można uzyskać pod wpływem odstawienia antyandrogenów, zastosowania aminoglutetymidu lub ketokonazolu, estrogenów oraz glukokortykosteroidów.

Chemioterapia

Leczenie chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności obejmuje radioterapię i radioizotopy, przeciwbólowe leczenie farmakologiczne, bisfosfoniary, kortykosteroidy oraz chemioterapię. Wszystkie wymienione metody mają charakter postępowania paliatywnego [122].

Chemioterapia z udziałem konwencjonalnych leków cytotoksycznych powoduje obniżenie stężenia PSA

u 20–75% chorych i zmniejszenie bólu u około 30% chorych, ale nie wpływa istotnie na czas przeżycia [123]. Jedynie w odniesieniu do mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem wykazano znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji (różnica 4–5 miesięcy) w porównaniu z wyłącznym podawaniem prednizonu [124, 125]. U wielu chorych obserwuje się jednak złą tolerancję leczenia w związku z częstym w podeszłym wieku współistnieniem innych chorób.

Rozszerzenie możliwości chemioterapii wiąże się z wprowadzeniem taksoidów (zwłaszcza docetakselu). Uzasadnienie dla stosowania docetakselu stanowią wyniki dwóch badań III fazy [126, 127] i randomizowanego badania II fazy [128], natomiast ocena wartości paklitakselu opiera się jedynie na wynikach pojedynczego randomizowanego badania II fazy [129]. W obu badaniach III fazy z udziałem docetakselu podawanego co 3 tygodnie wykazano znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, aczkolwiek bezwzględna różnica w medianie czasu przeżycia była niewielka (niespełna 3 miesiące) [126, 127]. W badaniu TAX 327 pod wpływem docetakselu podawanego w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie obserwowano ponadto znamienne zmniejszenie nasilenia bólu. W obu badaniach stwierdzono jednak ogólnie gorszą tolerancję chemioterapii z udziałem docetakselu w porównaniu z mitoksantronem. Paklitaksel (175 mg/m²) w skojarzeniu z karboplatiną znamienne częściej niż mitoksantron prowadził do obniżenia stężenia PSA, bez istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia i nasilenie dolegliwości [129].

Terapia docetaksem (zwłaszcza w skojarzeniu z estramustyną) wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, w szczególności powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi i sercowo-naczyniowymi (podczas stosowania skojarzenia z estramustyną) oraz objawami neurotoksycznymi. W związku z tym stosowanie docetakselu powinno się ograniczać do chorych bez obciążeń ze strony układu krążenia oraz współistniejących czynników ryzyka neurotoksyczności (w wymienionych sytuacjach bardziej wskazane jest leczenie mitoksantronem i prednizonem).

Należy pamiętać, że pacjenci leczeni w cytowanych badaniach stanowili grupę wyselekcjonowaną pod kątem dobrego stanu sprawności oraz braku chorób współistniejących, co nakazuje zachowanie ostrożności przy odnoszeniu uzyskanych wyników do ogółu chorych.

Zalecenia

Chemioterapia stanowi obok paliatywnej radioterapii, radioizotopów, farmakologicznego leczenia przeciwbólowego, bisfosfoniary oraz kortykosteroidów jedną z metod paliatywnego leczenia chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności. Można ją rozważyć w przypadku braku efektu pa-

liatywnego innych metod u chorych w dobrym stopniu sprawności i bez istotnych obciążeń w zakresie układu krążenia, nerek i wątroby oraz układu krwiotwórczego. Standardowym schematem chemioterapii pozostaje mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem. Stosowanie docetakselu powinno być ograniczone do chorych bez obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz bez czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności. Zalecanym schematem jest stosowanie docetakselu w monoterapii (dawka 75 mg/m² powtarzana w odstępach 21-dniowych) z monitorowaniem odpowiedzi (w tym serologicznej) oraz tolerancji. Stosowanie docetakselu powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków. Dodanie estramustyny do docetakselu zwiększa ryzyko poważnych działań niepożądanych bez istotnego wpływu na skuteczność leczenia, co uzasadnia rezygnację z jej stosowania. Nie poznano skuteczności mitoksantronu i prednizonu w chemioterapii drugiej linii po wcześniejszym leczeniu docetakselem.

Piśmiennictwo

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
- Dostępne na: <http://85.128.14.124/krn>.
- Farkas A., Schneider D., Perrotti M., Cummings K.B., Ward W.S. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology* 1998; 52: 444–448.
- Paquette E.L., Sun L., Paquette L.R., Connelly R., McLeod D.G., Moul J.W. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 2002; 60: 756–759.
- Dobrucz J., Modzelewska E., Popiel M. i wsp. Stopień klinicznego zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania. *Urol. Pol.* 2006; 59: 269–274.
- Potosky A.L., Legler J., Albertsen P.C. i wsp. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1582–1592.
- Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1499–1507.
- Schroder F.H. Prostate cancer: natural history and surgical treatment of localised disease. *Eur. J. Cancer* 2001; 37 (supl. 7): 127–136.
- Hellerstedt B.A., Pienta K.J. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2002; 52: 154–179.
- Aus G., Abbou C.C., Heidenreich A., Schmid H.P., van Poppel H. Leczenie hormonalne. Zasady postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego. Europejskie Towarzystwo Urologiczne, Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2004: 39–52.
- Watanabe H., Kojima M. The role of transrectal ultrasound in prostate cancer and its use in biopsy. W: Kaisary A.V., Murphy G.P., Denis L., Griffiths K. (red.). *Textbook of prostate cancer pathology, diagnosis and treatment.* Martin Dunitz Ltd., Londyn 1999.
- Bullock A.D., Andriole G.L. Screening for prostate cancer: prostate-specific antigen, digital rectal examination, and free density, and age-specific derivatives. W: Kantoff P.W., Carroll P.R., D'Amico A.V. (red.). *Prostate cancer principles & practice.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
- Kirby R.S., Parkes C., Wald N.J. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer: a nested serum sample study. W: Beldegrun A., Kirby R.S., Oliver T. (red.). *New perspectives in prostate cancer.* Isis Medical Media Ltd., Oxford 1998.
- Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859–864.
- Catalona W.J. Screening for early detection of prostate cancer. *Lancet* 1996; 347: 1629.
- Crawford D.C. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; 62 (6 supl. 1): 3–12.
- Schulman C.C., Anderson J.B., Bangma C.H., Marberger M.J. Prevention and Screening. *Eur. Urol. Suppl.* 2002; 1: 3–9.
- Stamey T.A., Caldwell M., McNeal J.E. i wsp. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years. *J. Urol.* 2004; 172: 1297–1301.
- Freedland S.J., Partin A.W. Prostate-specific antigen: update 2006. *Urology* 2006; 67: 458–460.
- Thompson I.M., Pauler D.K., Goldman P.J. i wsp. Prevalence of prostate cancer among men with prostate-specific antigen level of < or = 4.0 ng per milliliter. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2239–2248.
- Berger A.P., Deibl M., Steiner H. i wsp. Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk. *Prostate* 2005; 64: 240–245.
- Nadler R.B., Loeb S., Roehl K.A. i wsp. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J. Urol.* 2005; 174: 2154–2157.
- Eisenberger M., Partin A. Progress toward identifying aggressive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 180–181.
- Klotz L., Nam R. Active surveillance with selective delayed intervention for favourable risk prostate cancer: clinical experience and a "number needed to treat" analysis. *Eur. Urol. Suppl.* 2006; 5: 479–496.
- Klotz L., Loblaw A., Nam R. Updated follow-up of active surveillance with selected delayed intervention for localized prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2006; 5: 319.
- Hardie C., Parker C., Norman A. i wsp. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 95: 956–960.
- Semeniuk R.C., Venner P.M., North S. Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006; 68: 565–569.
- D'Amico A.V. How to compare results after surgery or radiation for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2041–2043.
- Abrahamsson P.A. The role of PSA kinetics in the management of prostate cancer. *Eur. Urol. Today* 2006; 18: 7.
- Svatek R.S., Hulman M., Choudhary P.K. i wsp. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. *Cancer* 2006; 106: 1047–1053.
- Sengupta S., Slezak J.M., Blute M.L. i wsp. Simple graphic method for estimation of prostate-specific antigen doubling time. *Urology* 2006; 67: 408–409.
- Antoniewicz A.A. Jak poprawić jakość biopsji stercza? W: Antoniewicz AA (red.). *Biopsja stercza.* Komitet Edukacji PTU. Top Kurier. Toruń 2002: 73–81.
- Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 1989; 142: 71–74.
- Levine M.A., Ittman M., Melamed J. i wsp. Two consecutive sets of trans-rectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J. Urol.* 1998; 159: 471–475.
- Djavan B., Zlotta A., Remzi M. i wsp. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men. *J. Urol.* 2000; 163: 1144–1149.
- Djavan B., Ravery V., Zlotta A. i wsp. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop? *J. Urol.* 2001; 166: 1679–1683.
- Zdrojowy R. Powtórna biopsja stercza. W: Antoniewicz A. (red.). *Biopsja stercza.* Komitet Edukacji PTU. Top Kurier, Toruń 2002: 97–106.
- Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J. Urol.* 1994; 151: 1571–1574.
- Remzi M., Djavan B., Seitz C. i wsp. Optimal combination of PSA based parameters to predict the outcome of repeat prostate biopsy. *Eur. Urol.* 2000; 37 (supl. 2): 75.
- Djavan B., Zlotta A., Mazal P. i wsp. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study. *Prostate* 2001; 47: 111–117.
- Djavan B., Waldert M., Zlotta A. i wsp. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J. Urol.* 2001; 166: 856–860.

42. Djavan B., Remzi M., Schulman C.C., Marberger M. When and how a prostatic re-biopsy should be performed? *Eur. Urol. Suppl.* 2002; 1: 52–59.
43. Peyromaure M., Ravery V., Messas A., Toubanc M., Boccon-Gibod L. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J. Urol.* 2002; 167: 218–221.
44. Sosnowski R., Szempliński S., Modzelewska E., Antoniewicz A.A., Michalski W., Borówka A. Ocena nasilenia bólu występującego we wczesnym okresie po biopsji rdzeniowej stercza, wykonanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej. *Urol. Pol.* 2006; 59: 198–202.
45. Aus G., Abbou C.C., Bolla A. i wsp. Guidelines on prostate cancer. *EAU 2006*: 30–41.
46. First International Consultation on Prostate Cancer — Proceedings 1 (6). WHO, IUAC 1996, Scientific Communication Int. Ltd 1997.
47. Rassweiler J., Seemann O., Schulze M., Teber D., Hatzinger M., Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J. Urol.* 2003; 169: 1689–1693.
48. Davidson P.J., van den Ouden D., Schroeder F.H. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur. Urol.* 1996; 29: 168–73.
49. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M. i wsp. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1977–1984.
50. Catalona W.J., Ramos C.G., Carvalhal G.F. Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. *CA Cancer J. Clin.* 1999; 49: 282–296.
51. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. i wsp. Prostate cancer radiation dose response: Results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 53: 1097–1105.
52. Zelefsky M.J., Fuks Z., Hunt M. i wsp. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J. Urol.* 2001; 166: 876–881.
53. Beckendorf V., Guérif S., Le Prisé E. i wsp. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 1056–1065.
54. Zelefsky M.J., D'Amico A.V. External Beam Radiation Therapy in the Management of Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. Course 312. Proc. 45th ASTRO Annual Meeting, Salt Lake City 2004.
55. Shipley W.U., Thames H.D., Handler H.M. i wsp. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999; 281: 1598–1604.
56. Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen. *J. Urol.* 1993; 150: 1923–1924.
57. Roach M. III, DeSilvio M., Lawton C. i wsp. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1904–1911.
58. Jacob R., Hanlon A.L., Horwitz E.M. i wsp. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 695–701.
59. Amer A.M., Mott J., Mackay R.I. i wsp. Prediction of the benefits from dose-escalated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 199–207.
60. Martinez A., Gonzalez J., Spencer W. i wsp. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J. Urol.* 2003; 169: 974–980.
61. Kollmeier M.A., Stock R.G., Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57: 645–653.
62. Ash D. Patient selection and ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Proceedings ESTRO/EAU teaching course on brachytherapy for prostate cancer. *ESTRO 2006*: 65–77.
63. Prostate Cancer. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. Version 1.2004. Dostępne na: <http://www.nccn.org>.
64. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. i wsp. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–848.
65. Kovacs G. IMRT treatment techniques. Proceedings ESTRO/EAU teaching course on brachytherapy for prostate cancer. *ESTRO 2006*: 137–157.
66. Stock R.G., Cahlon O., Jamie A. i wsp. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 1352–1359.
67. Taylor N., Kelly J.F., Kuban D.A. i wsp. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 755–763.
68. Chawla A.K., Thakral H.K., Zietman A.L. i wsp. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: Analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002; 59: 726–731.
69. Zelefsky M.J., Valicenti R.K., Goldman K., Perez C. Prostate Cancer. W: Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., Schmidt-Ullrich R.K. (red.). Principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 1692–1762.
70. Zdrojowy R. Wpływ wytrzebień na ocenianą ultrasonograficznie wielkość stercza zmienionego nowotworowo — znaczenie rokownicze. Praca doktorska. Wrocław 1990.
71. Sciarra A., Cardi A., Salvatori G., D'Eramo G., Mariotti G., di Silverio F. Which patients with prostate cancer are actually candidates for hormone therapy. *Int. Braz. Urol.* 2004; 30: 455–465.
72. Robinson M.R., Smith P.H., Richards B. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.* 1995; 28: 273–283.
73. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. i wsp. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 419–424.
74. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1036–1042.
75. Denis L.J., Carneiro de Moura J.L., Bono A. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology* 1993; 42: 119–130.
76. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG). Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265–269.
77. Blackard C.E., Byar D.P., Jordan W.P. Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. *Urology* 1973; 1: 553–560.
78. Byar D.P., Corle D.K. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monographs* 1988; 7: 165–170.
79. 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.
80. Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K. Prostate cancer. 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Mosby, Paris 1999: 263–326.
81. Newling D.W. Early versus late androgen deprivation therapy in metastatic disease. *Urology* 2001; 58 (supl. 1): 50–55.
82. Schröder F.H., Kurth K.H., Fossa S.D. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846 — a phase III study. *J. Urol.* 2004; 172: 923–927.
83. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W. Patients with asymptomatic prostate cancer T0-4NM0 not suitable for local definitive treatment: do they need immediate androgen deprivation? *Eur. Urol. Suppl.* 2005; 4: 78.
84. Sogani P.C., Vaghaiwala M.R., Whitmore W.F. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984; 54: 744–750.
85. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 1987; 59: 156–158.
86. Chang A., Yeap B., Davis T. Double-blind, randomised study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilboestrol. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2250–2257.
87. Delaere K.P., van Thillo E.L. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin. Oncol.* 1991; 18 (supl. 6): 13–18.

88. Iversen P., Tyrrell C.J., Kaisary A.V. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6,3 years of followup. *J. Urol.* 2000; 165: 1579–1582.
89. See W.A., Wirth M.P., McLeod D.G. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J. Urol.* 2002; 168: 429–435.
90. Tyrrell C.J., Kaisary A.V., Iversen P. A randomised 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.
91. Presti J.C., Fair W.R., Andriole G. Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J. Urol.* 1992; 148: 1201–1204.
92. Andriole G., Lieber M., Smith J. Treatment with finasteride followed radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995; 45: 491–497.
93. Ornstein D.K., Rao G., Johnson B. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 901–905.
94. Brufsky A., Fontaine-Roth P., Berlane K. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997; 49: 913–920.
95. Fleshner N.E., Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal effects. *J. Urol.* 1995; 154: 1642–1646.
96. Strum S., Mc Dermid J., Madsen L. Intermittent androgen deprivation (IAD) with finasteride (F) giving during the induction and maintenance periods results in prolonged time off IAD in patients with localized prostate cancer (LPC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 353a.
97. Prapotnich D., Fizazi K., Escudier B. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2003; 43: 233–240.
98. Gleave M., Bruchoovsky N., Goldenberg S.N. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur. Urol.* 1998; 34 (supl. 3): 37–41.
99. Horwich A., Huddart R.A., Gadd J. A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Br. J. Urol.* 1998; 81: 96–99.
100. Crook J.M., Szumacher E., Malone S., Huan S., Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 530–534.
101. Kurek R., Renneberg H., Lübgen G. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur. Urol.* 1999; 35 (supl. 1): 27–31.
102. Calais da Silva F.M., Calais da Silva F., Bono A. i wsp. Phase III intermittent MAB versus continuous MAB. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18S): 220.
103. Miller K., Steinem U., Lingnau A. i wsp. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007 (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 (18S): 5015.
104. Shaw G., Cuzick J., Goldenberg I. Pragmatic recommendation and directions for future work based on a meta-analysis of 1653 patients treated with intermittent hormone therapy (IHT) for adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2006; 68 (supl. 5A): 3.
105. Oefelein M.G., 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.
106. Zdrojowy R., Dembowski J., Kolodziej A., Niezgoda T., Szydelko T., Lorenz J. Trendy w leczeniu farmakologicznym raka stercza. *Przegl. Urol.* 2003; 4: 20–24.
107. Pollack A. Does radiotherapy add anything to androgen ablation? *Am. Soc. Clin. Oncol. Educational Book* 2000: 320–326.
108. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. i wsp. 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. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 1243–1252.
109. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. i wsp. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 841–850.
110. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. i wsp. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3972–3978.
111. Bolla M., Collette L., Blank L. i wsp. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–106.
112. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. i wsp. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma — long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 1285–1290.
113. D’Amico A.V., Manola J., Loffredo M. i wsp. Six-months androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827.
114. Granfors T., Modig H., Damber J.E., Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J. Urol.* 1998; 159: 2030–2034.
115. Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. i wsp. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1781–1788.
116. Lawton C.A., Winter K., Grignon D., Pilepich M.V. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage d1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial radiation therapy oncology group 85–31. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 800–807.
117. Iversen P., Wirth M.P., See W.A. i wsp. Is the efficacy of hormonal therapy affected by lymph node status? Data from the bicalutamide (Casodex®) Early Prostate Cancer Program. *Urology* 2004; 63: 928–933.
118. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. i wsp. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006; 97: 247–254.
119. Ryan C.J., Small E.J. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent prostate cancer. *Urology* 2003; 62 (supl. 1): 87–94.
120. Lam J.S., Leppert J.T., Vemulapalli S.N., Shvarts O., Beldegrun A.S. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J. Urol.* 2006; 175: 27–34.
121. Rago R. Management of hormone-sensitive and hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Dostępne na:* <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v5n6/article4.html>
122. Martel C.L., Gumerlock P.H., Meyers F.J., Lara P.N. Jr. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2003; 29: 171–187.
123. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098–1109.
124. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. i wsp. 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.
125. Berry W., Dakhil S., Modiano M., Gregurich M., Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low-dose prednisone versus low-dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J. Urol.* 2002; 168: 2439–2443.
126. Tannock I.F., de Witt R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
127. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A. i wsp. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1513–1520.
128. Oudard S., Banu E., Beuzebec P. i wsp. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3343–3351.
129. Cabrespine A., Guy L., Khenifar E. i wsp. Randomized phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006; 67: 354–359.