

Porównanie polskich i międzynarodowych wytycznych dotyczących stosowania hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego

Ewa Pawłowska, Jacek Jassem

Rak gruczołu krokowego jest w Polsce drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym wśród mężczyzn. W niniejszej pracy przedstawiono zestawienie wytycznych polskich i międzynarodowych towarzystw onkologicznych oraz urologicznych odnośnie stosowania hormonoterapii u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego.

Review of Polish and international guidelines on hormonal therapy in localized prostate cancer

Prostate cancer is the second most common male malignancy in Poland. We present guidelines of Polish and international oncology and urology societies on hormonal therapy for localized prostate cancer.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 2: 158–163

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, hormonoterapia, wytyczne

Key words: prostate cancer, hormonal treatment, guidelines

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest w Polsce drugim co do częstości występowania nowotworem wśród mężczyzn [1]. Obserwowany w ostatnich dekadach wzrost zachorowalności na raka gruczołu krokowego w skali świata związany jest między innymi z wydłużeniem średniej długości życia społeczeństw oraz rozpowszechnieniem wśród mężczyzn oznaczania swoistego antygenu stercza (PSA — *prostate-specific antigen*). Leczenie raka gruczołu krokowego wymaga ścisłej współpracy urologa, onkologa klinicznego i radioterapeuty w celu wybrania postępowania uwzględniającego stopień zaawansowania nowotworu, stan ogólny pacjenta i jego preferencje. Polskie i międzynarodowe towarzystwa onkologiczne i urologiczne publikują zalecenia oparte na dowodach naukowych (EBM — *evidence based medicine*), mające ujedlinić postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne oraz poprawić wyniki leczenia w tej grupie chorych. Wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na raka

gruczołu krokowego w Polsce wynoszą zaledwie 66,6% i są niższe o ponad 15 punktów procentowych od średniej europejskiej (83,4%) [2]. Wśród krajów europejskich gorsze wyniki odnotowano tylko w Bułgarii, na Słowacji i na Łotwie.

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem pierwotnie hormonozależnym. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wytyczne największych towarzystw urologicznych i onkologicznych dotyczące stosowania hormonoterapii (HT) u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego. Jedyne dostępne polskie zalecenia postępowania w tej grupie pacjentów zostały opublikowane w 2013 r. przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [3]. Przedstawione tam wytyczne powstały głównie w oparciu o zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EUA), które zaktualizowano w 2015 r. [4]. Polskie Towarzystwo Urologiczne nie publikuje własnych opracowań, korzystając ze standardów europejskich. W niniejszej pracy przedstawiono także wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA)

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Artykuł w wersji pierwotnej:

Pawłowska E, Jassem J. Review of Polish and international guidelines on hormonal therapy in localized prostate cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 403–407.

Należy cytować wersję pierwotną.

Tabela I. Grupy rokownicze chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego

Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10–20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	każde PSA
GS < 7	lub GS = 7	lub GS > 7	każde GS
cT1-2a	lub cT2b	lub cT2c	cT3–4 lub cN+
	Zlokalizowany	Zaawansowany miejscowo/regionalnie	

GS (Gleason score) — wskaźnik Gleasona; PSA (prostate-specific antigen) — swoisty antygen sterczowy

z 2007 roku (z aktualizacją z 2011 r.) [5], zeszłoroczne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) [6], wersję 1.2016 amerykańskiej grupy National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [7] oraz pochodzące z 2014 roku wytyczne Brytyjskiego Instytutu Zdrowia (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [8].

Użyty w tekście podział na grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka odnosi się do powszechnie przyjętej klasyfikacji prognostycznej, uwzględniającej miejscowy stopień zaawansowania guza (cechę T wg klasyfikacji TNM), stopień złośliwości wg wskaźnika Gleasona (GS — Gleason score) oraz maksymalną wartość PSA (tab. I).

Ogólne zasady hormonoterapii

Leczenie hormonalne w raku gruczołu krokowego ma na celu zahamowanie stymulującego wpływu krążących męskich hormonów płciowych na komórki nowotworowe. Osiąga się to za pomocą zmniejszenia wydzielania androgenów poprzez chirurgiczną lub farmakologiczną kastrację lub kompetycyjne blokowanie łączenia się androgenów z ich receptorami pod wpływem terapii antyandrogennej. Wyznacznikiem skuteczności HT jest osiągnięcie kastracyjnego stężenia testosteronu we krwi, wynoszącego < 50 ng/dl (1,7 nmol/l). EUA jako jedyne ze stowarzyszeń odnosi się do ogólnych zasad leczenia hormonalnego, sugerując przesunięcie granicy odcięcia na 20 ng/dl (1 nmol/l), co uzasadnia m.in. zwiększeniem czułości stosowanych obecnie metod laboratoryjnych [4].

Główne działania niepożądane HT dotyczą układu sercowo-naczyniowego (wzrost ryzyka zawału serca), funkcji seksualnych (obniżenie libido, zaburzenia erekcji), zwiększonego ryzyka złamań patologicznych, zmęczenia, uderzeń gorąca, obniżenia nastroju oraz zaburzeń metabolicznych (m.in. wzrost insulinooporności).

Grupy leków stosowane w hormonoterapii raka gruczołu krokowego

Analogi gonadoliberyny (LHRH — luteinizing hormone releasing hormone), m.in. goserelina, leuprorelina, triptorelina

Leki tej grupy stanowią najczęściej stosowaną formę HT. Stosowane są w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych 1-, 2-, 3- lub 6- miesięcznych. Podanie pierwszej dawki

powoduje stymulację receptorów przysadki mózgowej, prowadząc do pojawiającego się po 2–3 dniach oraz utrzymującego się około tygodnia przejściowego wzrostu stężenia krążącego testosteronu. Poziom kastracyjny testosteron uzyskuje się u około 90% chorych po upływie zazwyczaj 2–4 tygodni [9]. Początkowy wzrost stężenia testosteronu może powodować nasilenie dolegliwości, szczególnie u chorych z dużą objętością gruczołu krokowego (zatrzymanie moczu, ostre zanerkowe uszkodzenie nerek), masywnymi przerzutami do kości (ból kostny, ucisk na rdzeń kręgowy) lub wystąpienie nagłych zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym nagłe zgonu sercowe w związku ze stanem nadkrzepliwości).

Antagoniści LHRH (degareliks)

Leki te blokują bezpośrednio receptory LHRH w przysadce mózgowej i prowadzą do natychmiastowego obniżenia stężenia krążącego testosteronu. Głównym ograniczeniem w ich stosowaniu jest brak długo działających form. Zalecane są szczególnie w leczeniu indukcyjnym u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań po zastosowaniu analogów LHRH.

Antyandrogeny

Leki te stosowane są w formie doustnej i dzielone w zależności od budowy chemicznej na pochodne steroidowe (octan cyproteronu) i niesteroidowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid). Postaci niesteroidowe nie wpływają na stężenie krążącego testosteronu. Pochodne steroidowe przenikają barierę krew-mózg i hamują wydzielanie testosteronu także poprzez działanie ośrodkowe. Działania niepożądane tej grupy leków, oprócz oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy, obejmują również hepatotoksyczność. Grupa ta znajduje zastosowanie najczęściej w skojarzeniu z analogami LHRH podczas rozpoczynania HT, co pozwala zmniejszyć nasilenie działań niepożądanych związanych z przejściowym wyrzutem testosteronu. Połączenie antyandrogeny z analogiem LHRH nosi nazwę całkowitej blokady androgenowej (CAB — complete androgen blockade).

Publikowane zalecenia zawierają niewiele informacji odnośnie preferowanego wyboru leków w HT raka gruczołu krokowego. PTOK, NCCN oraz NICE zgodnie uważają, że w świetle dostępnych badań zastosowanie całkowitej blokady androgenowej nie powinno być postępowaniem

Tabela II. Wskazania do hormonoterapii u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego niewyrażających zgody lub niekwalifikujących się z pozaonkologicznych przyczyn do radykalnego leczenia

Towarzystwo	Wskazania
EUA	— Chorzy z objawami klinicznymi — Chorzy bez objawów klinicznych i: <ul style="list-style-type: none"> • cT3–4 i • PSA DT < 12 miesięcy i • PSA > 50 ng/ml i • niskie zróżnicowanie nowotworu
AUA	Chorzy z objawami klinicznymi i wysokim stopniem zaawansowania miejscowego lub niskim zróżnicowaniem nowotworu
ESMO	Chorzy z objawami klinicznymi
PTOK	Chorzy z objawami klinicznymi i: <ul style="list-style-type: none"> — PSA DT < 12 miesięcy lub — PSA > 25–50 ng/ml
NCCN	— cT3b–4 lub — pierwszy stopień zróżnicowania nowotworu to GS 5 lub — co najmniej 4 wycinki biopsyjne z sumą GS ≥ 8

GS (Gleason score) — wskaźnik Gleasona; PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; PSA DT (*PSA doubling time*) — czas podwojenia stężenia PSA

standardowym [3, 7, 8]. Ponadto PTOK oraz NICE nie zalecają stosowania antyandrogenów jako monoterapii [3, 7] (wg zaleceń PTOK dotyczy to stopni T1a–2c). W trakcie leczenia skojarzonego z udziałem radioterapii (RT) i HT u chorych z wysokim ryzykiem wznowy choroby PTOK zaleca analogi LHRH [3].

Hormonoterapia jako wyłączna forma leczenia

Wszystkie towarzystwa urologiczne i onkologiczne zgodnie zaznaczają, że stosowanie wyłącznej HT u chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, również u chorych w podeszłym wieku czy z licznymi obciążeniami internistycznymi, nie powinno być standardem postępowania [3–8].

Oddzielną podgrupę stanowią chorzy niewyrażający zgody na leczenie radykalne lub niekwalifikujący się do niego ze względu na współistniejące choroby. Towarzystwa Urologiczne oraz ESMO zalecają stosowanie w tej grupie pacjentów HT w przypadku progresji i obecności objawów, np. utrudnionego odpływu moczu z pęcherza moczowego [4, 5, 6] (tab. II). Ponadto EUA proponuje odroczone HT u chorych bez objawów klinicznych z zaawansowaniem T3–4, czasem podwojenia wartości PSA (PSA DT — *PSA doubling time*) poniżej 12 miesięcy, jego wartością powyżej 50 ng/ml oraz niskim zróżnicowaniem nowotworu [4]. PTOK dopuszcza zastosowanie HT (z zaznaczeniem, że nie powinny to być antyandrogeny) u chorych z objawami nowotworu i z PSA DT < 12 miesięcy lub PSA > 25–50 ng/ml [3]. NCCN definiuje grupę chorych bardzo wysokiego ryzyka niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, którzy mogą uzyskać korzyść z zastosowania wyłącznej HT: T3b–4, wartość pierwotna wskaźnika Gleasona w preparacie 5 lub

co najmniej 4 wycinki biopsyjne z sumą wskaźnika Gleasona 8 i więcej [7].

W przypadku rozpoczynania wyłącznej HT w grupie chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy pamiętać o niepożądanych działaniach stosowanych leków, które mogą przeważać nad spodziewanymi korzyściami (AUA) [5].

Chorzy, u których wyjściowo stwierdzono przerzuty do miednicznych węzłów chłonnych, powinni otrzymać HT w skojarzeniu z RT (PTOK, EUA, NCCN) lub jako wyłączną metodę leczenia (NCCN) [3, 4, 7].

Skojarzenie hormonoterapii i radykalnej prostatektomii

Hormonoterapia przedoperacyjna

EUA, NCCN, PTOK, AUA nie zalecają stosowania HT przed radykalną prostatektomią [3–5, 7].

Hormonoterapia pooperacyjna (tab. III)

Wg PTOK, EUA, NCCN, NICE chorzy po radykalnej prostatektomii bez przerzutów do węzłów chłonnych nie powinni otrzymywać uzupełniającej HT niezależnie od stopnia zaawansowania miejscowego (cechy T), dodatnich marginesów odcięcia czy innych niekorzystnych cech rokowniczych [3, 4, 7, 8].

W przypadku potwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu histologicznym materiału po wykonaniu radykalnej prostatektomii EUA i NCCN wskazują jako standard rozpoczęcie HT [4,7]. Według EUA leczenie można odroczyć do czasu wzrostu stężenia PSA u chorych po rozszerzonej miedniczej limfadenektomii (eLND — *extended lymph node dissection*), z mikroskopowymi przerzuta-

Tabela III. Wskazania do uzupełniającej hormonoterapii po radykalnej prostatektomii u chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych

Kategoria	EUA	PTOK	NICE	NCCN
pN0	Bez HT	Bez HT	Bez HT	Bez HT
pN+	HT	≥ 2 węzły — HT		HT

Wyjątek: odroczenie HT do progresji biochemicznej u chorych po eLND z ≤ 2 zajętejmi węzłami chłonnymi i PSA < 0,1 ng/ml

eLND (*extended lymph node dissection*) — rozszerzona limfadenektomia miedniczna; HT — hormonoterapia

mi (bez przekraczania torebki) do nie więcej niż dwóch węzłów chłonnych oraz pooperacyjnym stężeniem PSA < 0,1 ng/ml, jeśli są oni poddani ścisłej obserwacji [4]. Polskie wytyczne onkologiczne zalecają rozpoczęcie HT jedynie w przypadku zajęcia przerzutami co najmniej dwóch węzłów chłonnych [3].

Skojarzenie hormonoterapii i radykalnej radioterapii (tab. IV)

Według wszystkich omawianych wytycznych pacjenci z grupy niskiego ryzyka powinni otrzymywać RT bez łączenia z HT [3–8]. Jednomyślne jest również zalecenie dotyczące chorych z grupy pośredniego ryzyka, u których należy rozważyć skojarzenie napromieniania z HT trwającą 4–6 miesięcy [3–8]. W kwalifikacji do skojarzonego leczenia należy zwrócić uwagę na współistniejące choroby mogące zmniejszać spodziewaną korzyść z leczenia systemowego. Wszystkie towarzystwa oprócz NICE zalecają rozpoczęcie HT przed rozpoczęciem RT (EUA dopuszcza również rozpoczęcie jednoczesowe obu metod [4]) oraz kontynuowanie jej w trakcie i po RT przez 4–6 miesięcy [3–7]. NICE zaleca stosowanie HT przed, w trakcie lub po RT [8]. U chorych z istotnymi współistniejącymi obciążeniami internistycznymi lub niewyrażających zgody na HT ze względu na możliwe powikłania,

np. zaburzenia funkcji seksualnych, EUA oraz AUA dopuszczają zastosowanie wyłącznej RT z podwyższeniem dawki [4, 5]. U chorych z grupy wysokiego ryzyka (również bardzo wysokiego lub zaawansowania miejscowo-regionalnego, w zależności od terminologii użytej w wytycznych), wszystkie grupy oprócz NICE zalecają kojarzenie RT z długoterminową (2–3 lata) HT [3–7]. NICE zaleca przedyskutowanie z chorym wydłużenia czasu trwania HT powyżej 6 miesięcy [8]. EUA zastrzega, że podczas podejmowania decyzji o przedłużeniu HT z 6 miesięcy do 2–3 lat należy wziąć pod uwagę stan sprawności chorego, obecność chorób towarzyszących oraz niekorzystnych czynników rokowniczych: stopnia zaawansowania miejscowego ≥ T2c, GS ≥ 8, PSA > 20 ng/ml [4]. U chorych w podeszłym wieku, z licznymi obciążeniami internistycznymi, należy wziąć pod uwagę spodziewany czas przeżycia oraz ryzyko powikłań, ponieważ ta grupa może nie odnieść korzyści ze skojarzenia RT z HT (EUA) [4].

Szczególne sytuacje dotyczą chorych leczonych wiązką protonową, u których z powodu braku odrębnych badań z randomizacją zalecane jest postępowanie jak w trakcie klasycznej RT oraz zastosowanie ratunkowej brachyterapii w przypadku wznowy, bez kojarzenia z HT (EUA) [4].

Tabela IV. Zalecenia dotyczące kojarzenia hormonoterapii z radioterapią u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego

Towarzystwo	Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko/nowotwór zaawansowany miejscowo/regionalnie
EUA	Wyłączna RT	RT + HT 4–6 miesięcy w przypadku braku przeciwwskazań	RT + HT 2–3 lata (jeżeli brak przeciwwskazań)
PTOK	Wyłączna RT	RT + HT 4–6 miesięcy u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi	RT + HT 2–3 lata
ESMO	Wyłączna RT	RT ± HT 4–6 miesięcy	RT + HT 2–3 lata
NICE	Wyłączna RT	RT + HT 6 miesięcy	RT + HT min. 6 miesięcy, należy rozważyć przedłużenie do 3 lat
AUA	Wyłączna RT	RT + HT 6 miesięcy	RT + HT 2–3 lata
NCCN	Wyłączna RT	RT ± HT 4–6 miesięcy	RT + HT 2–3 lata (jeżeli brak przeciwwskazań)

RT — radioterapia; HT — hormonoterapia

Tabela V. Wskazania do rozważenia hormonoterapii u chorych ze wznową biochemiczną po leczeniu radykalnym

Towarzystwo	Wskazania
EUA	— PSA DT < 12 miesięcy — do rozważenia — bez możliwości leczenia ratunkowego po radykalnej RT, w zależności od czynników ryzyka
NCCN	— krótki czas podwojenia PSA (PSA DT) oraz długi spodziewany czas przeżycia — duże ryzyko odległych przerzutów
NICE	— chorzy z objawami progresji miejscowej — PSA DT ≤ 3 miesięcy
ESMO	— chorzy z objawami progresji miejscowej — PSA DT ≤ 3 miesięcy

PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; PSA DT (*PSA doubling time*) — czas podwojenia stężenia PSA; RT — radioterapia

Hormonoterapia u chorych ze wznową biochemiczną po radykalnym leczeniu miejscowym (tab. V)

Definicja wznowy biochemicznej po prostatektomii

Wartość PSA w dwóch pomiarach po prostatektomii wynosząca > 0,2 ng/ml, z tendencją wzrostową [10].

Definicja wznowy biochemicznej po radykalnej radioterapii

Wzrost stężenia PSA ≥ 2 ng/ml w stosunku do najniższego stężenia osiągniętego po radykalnej RT [11].

Zastosowanie HT po radykalnym leczeniu miejscowym, ze względu na brak silnych dowodów naukowych, jest wciąż tematem dyskusji i wymaga indywidualnego podejścia [4, 7]. Według wszystkich wytycznych wznowa biochemiczna po radykalnej prostatektomii nie jest wskazaniem do bezwłocznego zastosowania HT (EUA, ESMO, NCCN, NICE) [4, 6, 7, 8]. U chorych z krótkim PSA DT i długim spodziewanym czasem przeżycia wytyczne NCCN sugerują rozważenie wcześniejszego rozpoczęcia HT w schemacie przerywanym [7]. EUA zaleca nierozpoczynanie HT u chorych bez objawów klinicznych. Zaznacza również, że długi czas podwojenia wartości PSA (>12 miesięcy) przemawia także przeciwko rozpoczynaniu HT [4]. Według NCCN wskazaniem do rozpoczęcia HT może być duże prawdopodobieństwo obecności przerzutów odległych, niezależnie od tego, czy stosowana jest ratunkowa RT [7]. NICE i ESMO wyróżniają 3 wskazania do rozpoczęcia HT po radykalnej prostatektomii: obecność objawów nowotworu, obecność potwierdzonych przerzutów odległych oraz krótszy niż 3 miesiące czas podwojenia stężenia PSA [6, 8].

Wskazania do HT u chorych ze wznową biochemiczną po radykalnej RT obejmują także brak możliwości zastosowania leczenia ratunkowego (EUA) [4]. EUA oraz ESMO sugerują zastosowanie w tej grupie pacjentów schematu przerywanego [4, 6], a NCCN — obserwację lub bezzwłoczne rozpoczęcie HT w zależności od indywidualnych czynników ryzyka [7].

Podsumowanie

Przedstawione wytyczne opracowane zgodnie z zasadami postępowania medycznego opartego na EBM wskazują na względną jednorodność w zakresie najważniejszych wskazań do stosowania HT u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego. Ich powszechne stosowanie w codziennej praktyce klinicznej, zarówno onkologicznej jak i urologicznej, powinno poprawić wyniki leczenia nowotworu w Polsce i zrównać je ze średnią europejską.

Konflikt interesów: EP nie zgłasza konfliktu interesów.

JJ: Komitety doradcze lub wykłady: Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Lilly, Pfizer, Roche, Merck, Novartis; udział w konferencjach: Roche, Novartis, Boehringer

Lek. Ewa Pawłowska

Klinika Onkologii i Radioterapii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-952 Gdańsk
tel. 501 614 772
e-mail: ewanowak@gumed.edu.pl

Otrzymano: 12 maja 2016 r.

Przyjęto do druku: 29 czerwca 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie: Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 11/01/2016.
2. Trama A, Foschi R, Larrañaga N i wsp. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999–2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2206–2216.
3. http://www.onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf.
4. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>.
5. <http://www.aunanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer.pdf>.
6. https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v69.full.pdf+html.
7. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
8. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-recommendations>.

9. Morote J, Planas J, Salvador C i wsp. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009; 103: 332–335.
10. Cookson MS, Aus G, Burnett AL i wsp. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007; 177: 540–545.
11. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr i wsp. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965–974.