

Czynniki rokownicze w nowo rozpoznanym raku gruczołu krokowego i ich wpływ na wybór leczenia

Juanita Crook, MD, Ana Fernandez Ots, MD

Semin Radiat Oncol 2013, 23: 165-172.

Dr Crook,

Department of Radiation Oncology,
British Columbia Cancer Agency,
Center for the Southern Interior,
Kelowna, Kolumbia Brytyjska,
Kanada.

Dr Fernandez Ots,

Department of Radiation Oncology,
British Columbia Cancer Agency,
Center for the Southern Interior,
Kelowna, Kolumbia Brytyjska,
Kanada.

Adres do korespondencji:

Juanita Crook, MD, FRCPC,
Department of Radiation Oncology,
British Columbia Cancer Agency,
Center for the Southern Interior,
399 Royal Avenue, Kelowna,
British Columbia, Canada, V1Y 5L3;
e-mail: jcrook@bccancer.bc.ca

Przebieg raka gruczołowego gruczołu krokowego charakteryzuje wyjątkowa heterogenność, przybierająca formy od przewlekłej choroby o powolnym przebiegu do gwałtownie postępującego, agresywnego, szybko dającego przerzuty odległe nowotworu złośliwego powodującego zgon. Klasycznymi czynnikami rokowniczymi są stopień zaawansowania, stężenie swoistego antygenu sterczowego i punktacja w skali Gleasona. Od ponad 10 lat wymienione czynniki są wykorzystywane do klasyfikowania chorych na nowo rozpoznanego raka gruczołu krokowego do jednej z wielu grup ryzyka z intencją wyboru indywidualizowanego postępowania. Standardowo wyróżnia się kategorie małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, które jednak również są heterogenne i zawierają podgrupy rokownicze. Z uwagi na szeroki zakres dostępnych metod postępowania, wybierając jedną nich dla konkretnego chorego należy uwzględnić dodatkowe czynniki. Autorki przeanalizowały dodatkowe zmienne rokownicze, wyróżniając wśród nich czynniki zależne od chorego, czynniki zależne od nowotworu i czynniki zależne od leczenia. Wpływ każdego z czynników może się różnić w zależności od takich cech leczenia, jak dawkowanie i technika napromieniania lub jednoczesne stosowanie leczenia przeciwandrogenowego.

Zakres możliwości leczenia chorych na raka gruczołu krokowego odzwierciedla heterogenność tego nowotworu. W pewnych okolicznościach właściwe jest wprawdzie prowadzenie aktywnej obserwacji, jednak u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem często wybiera się pojedynczą metodę leczenia radykalnego (operację, napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapię). U chorych na nowotwory bardziej zaawansowane lub agresywne stosuje się na ogół leczenie skojarzone, na które składają się radioterapia z ablacją androgenową lub operacja uzupełniana napromienianiem i (lub) leczeniem przeciwandrogenowym, w zależności od wyniku ostatecznego badania histopatologicznego. Trwają badania oceniające następstwa dodania chemioterapii systemowej. Wybór metody postępowania najważniejszej dla danego chorego wymaga uwzględnienia wielu czynników. Od połowy lat 90. ubiegłego wieku wykorzystywano w tym celu stopień zaawansowania nowotworu, stężenie swoistego antygenu sterczowego (prostate specific antigen, PSA) oraz punktację w skali Gleasona, na podstawie których wyodrębniano 3 różne grupy ryzyka.

W ostatnim dziesięcioleciu oceniano przydatność rokowniczą wielu innych czynników, przy czym żadnego z nich nie włączono jednak do formalnej klasyfikacji grup ryzyka. Wśród nich najbardziej obiecujące były dynamika narastania stężenia PSA w czasie obserwowana przed rozpoczęciem leczenia,¹ występowanie komórek typu 5 według Gleasona i znaczny

odsetek nacieków nowotworu o wysokim stopniu złośliwości (Gleason 4+5),²⁻⁴ odsetek wycinków gruczołu krokowego zawierających nowotwór,^{5,6} naciekanie osłonek nerwowych (perineural invasion, PNI)⁷ oraz jednoczesne występowanie wielu czynników niekorzystnych.⁸ Ponieważ dotychczasowe kategorie grup ryzyka cechuje szeroki zakres, wymienione czynniki dodatkowe mogą ułatwić wyróżnienie podgrup i precyzyjniejszy dobór właściwego postępowania. Poza wymienionymi czynnikami w badaniach ocenia się obecnie wiele nowych markerów biologicznych, w tym E-kadherynę, TP53, ploidię DNA, genotyp CYP3A4 oraz powtórzenia CAG w receptorze androgenowym. Na razie nie określono jednak wyraźnie wartości rokowniczej tych nowych markerów.⁹ Pełną ich analizę przeprowadzoną dla Health Technology Assessment Program przedstawił Sutcliffe i wsp.⁹

Sutcliffe i wsp.⁹ uważają, że chociaż określenia rokownicze (prognostyczny) i predykcyjny często są stosowane zamiennie, w rzeczywistości czynniki rokownicze są markerami agresywności przebiegu choroby, podczas gdy czynniki predykcyjne pozwalają przewidzieć wynik zastosowanego swoistego leczenia. W niniejszym artykule przeglądowym zostaną omówione oba rodzaje czynników, ponieważ wzajemne oddziaływanie zależnych od nowotworu czynników rokowniczych i zależnych od leczenia czynników predykcyjnych jeszcze bardziej utrudnia podjęcie decyzji o postępowaniu u poszczególnych chorych. Opracowując plan leczenia trzeba ustalić dawkowanie i technikę napromieniania oraz wskazania do włączenia leczenia przeciwandrogenowego (androgen deprivation therapy, ADT). W wielu dużych randomizowanych badaniach¹⁰⁻¹⁵ wykazano korzystny wpływ radioterapii z eskalacją dawki na przeżycie wolne od progresji biochemicznej (disease-free survival, DFS), miejscowe wyleczenie oraz zapobieganie powstawaniu przerzutów odległych (tab. 1). W badaniach III fazy intensywnie ocenia się również przydatność neoadiuwantowej, jednoczesnej lub adiuwantowej ADT.¹⁷⁻¹⁹ Przydatność tej metody udowodniono dobrze u chorych obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem leczonych konwencjonalnym napromienianiem wiązkami zewnętrznymi (external beam radiotherapy, EBRT) w dawce 65-70 Gy (tab. 2). Konieczna jest jednak ocena znaczenia ADT w skojarzeniu ze schematami z eskalacją dawki.

Skuteczność leczenia jest najczęściej definiowana brakiem biochemicznej progresji nowotworu. Niestety, na podstawie narastania stężenia PSA nie można odróżnić nawrotu systemowego od miejscowego. Napromienianie jest metodą leczenia miejscowego, a jego rzeczywistą skuteczność można ocenić jedynie na podstawie oceny wycinków pobranych podczas biopsji

gruczołu krokowego wykonanej po zakończeniu terapii.^{16,23-25} Wykazano znaczenie pełnego wyleczenia miejscowego w aspekcie uzyskania ostatecznego DFS i zapobiegania powstawaniu przerzutów odległych w przyszłości.^{26,27}

CZYNNIKI ROKOWNICZE ZALEŻNE OD CHOREGO

Na właściwe postępowanie u chorych na raka gruczołu krokowego wpływają nie tylko czynniki zależne od nowotworu, lecz również wiek i ogólny stan zdrowia mężczyzny.^{28,29} Wilt i wsp.³⁰ opublikowali wyniki randomizowanego badania, w którym w grupie 731 chorych oceniano skuteczność prostatektomii radykalnej w porównaniu z obserwacją. Choroby współistniejące w badanej populacji były na tyle obciążające, że mediana czasu przeżycia wyniosła jedynie 12 lat. Chorzy umierali głównie z innych przyczyn, przed progresją raka gruczołu krokowego. Z powodów zależnych od nowotworu zmarło jedynie 14,2% badanych. Wydaje się zatem bardzo mało prawdopodobne, aby radykalne leczenie wpływało korzystnie na przeżycie całkowite, choć przyczyniło się do zmniejszenia umieralności ze wszystkich przyczyn w grupie chorych, u których stężenie PSA przekraczało 10 ng/ml ($p=0,04$). Słuszność poglądu, zgodnie z którym u mężczyzn w podeszłym wieku obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi natychmiastowa interwencja może się okazać niepotrzebna, potwierdzili Albertsen i wsp.²⁹ W grupie 19 639 mężczyzn w wieku 66 lat i starszych przeprowadzili oni 10-letnią analizę uwzględniającą konkurujące ze sobą czynniki ryzyka. Choroby współistniejące sklasyfikowano za pomocą wskaźnika Charlsona, a w ciągu 180 dni od ustalenia rozpoznania nie zastosowano leczenia chirurgicznego ani napromieniania. Wśród mężczyzn, którzy zmarli w ciągu pierwszych 10 lat od rozpoznania, bardziej prawdopodobny był zgon z innej przyczyny, nawet jeśli stwierdzano umiarkowanie lub źle zróżnicowanego raka gruczołu krokowego.

Crawford i wsp.²⁸ przeanalizowali dane dotyczące chorób współistniejących u 76 693 mężczyzn uczestniczących w Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Wśród zakwalifikowanych do leczenia mężczyzn z nieobciążającymi lub obciążającymi w niewielkim stopniu chorobami współistniejącymi wykonanie badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego przyczyniło się do znaczącego zmniejszenia ryzyka umieralności swoistej dla tego nowotworu. Liczba zdrowych mężczyzn wymagających leczenia mającego zapobiec jednemu zgonowi z powodu raka gruczołu krokowego zmniejszyła się do zaledwie 5 (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,56, 95% przedział ufności

TABELA 1

Randomizowane badania z eskalacją dawki promieniowania							
	Liczba chorych	Ramiona dawek (Gy)	Warunki uczestnictwa	Mediana czasu obserwacji (lata)	bNED w ramieniu dawki standardowej	bNED w ramieniu wysokodawkowym	p
MDA ¹⁵	301	70/78	T1-3	8,7	59%	78%	p=0,004 8 lat
GETUG ¹³	306	70/80	T1-3, PSA <50	5,1	68%	77%	p=0,09 5 lat
Wieloośrodkowe badanie holenderskie ¹⁰	669	68/78	T1-4, PSA <60	6,8	45%	56%	p=0,03 7 lat
Royal Marsden ¹⁴	126	64/74	T1-T3b	6,2	59%	71%	p=0,10 5 lat
MGH proton ¹²	393	70,2/79,2	T1-T2b, PSA <15	5,5	79%	91%	p <0,001 5 lat
MRC RT01 ¹⁶	843	64/74	T1-3, PSA <50	5,3	60%	71%	p=0,0007 5 lat

Skróty: bNED – brak biochemicznych cech choroby, GETUG – Groupe d'Études de Tumeurs Uro-génitales, MDA – Centrum Onkologiczne MD Anderson, MGH – Massachusetts General Hospital, MRC – Medical Research Council, PSA – swoisty antygen sterczowy.

TABELA 2

Randomizowane badania oceniające leczenie przeciwandrogenowe skojarzone z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi w dawce konwencjonalnej							
Badanie	Ramiona	Dawka RT (Gy)	Populacja	bNED	LF	DM	OS
RTOG 8531 (10 lat) ²⁰	RT vs RT+ADT [∞]	65-70	HR n=977		38% 23% p <0,0001	39% 24% p <0,001	39% 49% p=0,002
RTOG 8610 (10 lat) ²¹	RT vs RT+ADT 4 miesiące	65-70	HR (duża masa guza) n=465	20% 35% p <0,0001		47% 35% p=0,006	34% 43% p=0,12
EORTC 22863 (5 lat) ²²	RT vs RT+ADT 3 lata	65-70	HR (gr3 lub T3, 90% N0) n=415	45% 76% p <0,0001	16% 2% p <0,0001	29% 10% p <0,0001	62% 78% p=0,0002
TROG 9601 (5 lat) ¹⁹	RT vs RT+ADT 6 miesięcy	66	HR 15% IR n=818	38% 56% p <0,001	28% 12% p <0,001	19% 13% p=0,046	
D'Amico (5 lat) ¹⁸	RT vs RT+ADT 6 miesięcy	70	IR (80%) n=206	55% 79% p <0,001			78% 88% p=0,04
RTOG 9202 (10 lat) ¹⁷	RT+STAD RT+LTAD	65-70	IR-HR	68% 52% p <0,0001	22% 12% p <0,0001	23% 15% p <0,0001	51,6% 53,9% p=0,36

Skróty: ADT/STAD/LTAD – leczenie przeciwandrogenowe, krótkotrwałe, długotrwałe, bNED – brak biochemicznych cech choroby, EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer, HR/IR – duże ryzyko/umiarkowane ryzyko, gr – stopień złośliwości histologicznej nowotworu, LF/DM/OS – nawrót miejscowy/przerzuty odległe/przeżycie całkowite, RT – radioterapia, RTOG – Radiotherapy and Oncology Group, TROG – Trans-Tasman Radiation Oncology Group.

[PU] 0,33-0,95, $p=0,03$). W grupie mężczyzn obciążonych tylko jedną poważną chorobą współistniejącą podjęcie interwencji nie zmniejszało umieralności z powodu raka gruczołu krokowego (HR 1,43, 95% PU 0,96-2,11, $p=0,08$), co podkreśla znaczenie starannej oceny ogólnego stanu zdrowia chorego przed wyborem postępowania. Mężczyźni w podeszłym wieku wymagają postępowania uzależnionego od ich indywidualnego stanu zdrowia i współistniejących schorzeń, a nie zgodnego z ich wiekiem metrykalnym. Prawdopodobieństwu korzystnego wpływu na przeżycie należy przeciwstawić potencjalne działania niepożądane leczenia.

Choroby współistniejące należy też uwzględnić przed planowanym leczeniem systemowym z użyciem ADT. Keating i wsp.³¹ przeprowadzili populacyjne badanie obserwacyjne z udziałem 185 106 mężczyzn w wieku 66 lat i starszych z rozpoznaniem miejscowo lub regionalnie zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, których obserwowano przez ponad 15 lat. Leczenie przeciwoandrogenowe zastosowano u 49,5% z nich, a towarzyszyło mu zwiększenie częstości dostosowanego ilorazu zagrożeń wystąpieniem zawału mięśnia sercowego (HR 1,09, 95% PU 1,02-1,16) oraz cukrzycy (HR 1,33, 95% PU 1,27-1,39). Wpływ ten był podobny w grupach obciążonych i nieobciążonych chorobami współistniejącymi.

CZYNNIKI ROKOWNICZE ZALEŻNE OD NOWOTWORU

Stopień zaawansowania

Powszechnie stosowany system klasyfikacji stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego, opracowany wspólnie przez American Joint Committee on Cancer i International Union for Cancer Control, uaktualniono w 2010 r., dołączając GS i PSA do tradycyjnych czynników anatomicznych określających stopień zaawansowania pierwotnego ogniska nowotworu (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz występowanie przerzutów odległych (M)³² (tab. 3).

- Grupa I: małe ryzyko, nowotwory zaawansowane miejscowo: T1 lub T2a oraz PSA <10 ng/ml oraz GS ≤6.
- Grupa IIA: nowotwór zaawansowany miejscowo wykazujący co najmniej jedną cechę towarzyszącą umiarkowanemu ryzyku: T2b lub stężenie PSA w surowicy ≥10 i <20 ng/ml lub GS 7.
- Grupa IIB: nowotwór zaawansowany miejscowo wykazujący co najmniej jedną cechę towarzyszącą dużemu ryzyku nawrotu: T2c lub stężenie PSA w surowicy ≥20 ng/ml lub GS ≥8.
- Grupa III: nowotwór zaawansowany miejscowo naciekający poza torebkę gruczołu krokowego

(T3), każde stężenie PSA lub każda punktacja w GS.

- Grupa IV: każdy nowotwór w stopniu zaawansowania T4 lub przerzuty w węzłach chłonnych (N1) lub przerzuty odległe (M1).

Wyniki oceny stężenia PSA w surowicy i punktacji w GS przed rozpoczęciem leczenia dołączono do anatomicznej klasyfikacji TNM stopnia zaawansowania nowotworu z intencją określenia grup rokowniczych na podstawie danych z wielu badań, które wykazały prognostyczne znaczenie tych parametrów.^{21,33} Nawet jednak w zakresie tych dokładniej zdefiniowanych grup obserwuje się znaczną różnorodność przebiegu klinicznego. Dodatkowymi cechami nowotworu mającymi znaczenie rokownicze są dynamika zmian stężenia PSA przed rozpoczęciem leczenia,¹ liczba i odsetek wycinków gruczołu krokowego, w których wykryto raka,^{5,6} odsetek udziału w wycinkach raka o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz występowanie PNI.⁷ System klasyfikacji ryzyka TNM z 2010 r. nie uwzględnia wprawdzie tych cech, niektóre z nich są jednak brane pod uwagę w innych modelach rokowniczych. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network³⁴ wyróżniają grupę chorych o bardzo małym ryzyku opierając się na objętości nowotworu określonej na podstawie liczby wycinków gruczołu krokowego, w których wykryto raka oraz odsetkowym udziale tkanki nowotworowej w poszczególnych wycinkach. W nomogramie opracowanym w Memorial Sloan-Kettering³⁵ zawarto dane ułatwiające ocenę ryzyka na podstawie liczby wycinków gruczołu krokowego, w których wykryto raka, oraz długości nacieku nowotworowego w każdym z wycinków.

PSA

PSA jest proteazą z rodziny kalikreiny o ciężarze cząsteczkowym 30-33 kDa wyizolowaną po raz pierwszy z wydzieliny pęcherzyków nasiennych, obecnie powszechnie wykorzystywaną w badaniach przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego. Poza wyjściowym stężeniem PSA, które jest uznanym czynnikiem rokowniczym,^{24,33} w ciągu ostatnich 20 lat intensywnie badano znaczenie dynamiki zmian stężenia PSA, a zwłaszcza szybkość narastania stężenia w czasie oraz czas podwojenia wartości stężenia. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że szybkość narastania stężenia PSA w czasie jest czynnikiem rokowniczym świadczącym o agresywności raka gruczołu krokowego. Szybkość tę oblicza się na podstawie wartości stężenia PSA oznaczonego bezpośrednio przed ustaleniem rozpoznania i wcześniejszych pomiarów PSA oznaczonego w roku poprzedzającym w odstępie co

TABELA 3

Klasyfikacja TNM UICC AJC stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego z 2010 r.³²

Guz pierwotny (T)

Zaawansowanie kliniczne (cT)

TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdzono guza pierwotnego
T1	Guz nieujawniony klinicznie w badaniu przedmiotowym ani badaniach obrazowych
T1a	Przypadkowe rozpoznanie histopatologiczne w ≤5% usuniętych tkanek
T1b	Przypadkowe rozpoznanie histopatologiczne w >5% usuniętych tkanek
T1c	Rozpoznanie na podstawie biopsji igłowej (np. z powodu zwiększenia stężenia PSA)
T2	Nowotwór ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	Nowotwór zajmuje ≤50% jednego płata gruczołu
T2b	Nowotwór zajmuje >50% jednego płata gruczołu, ale nie występuje w drugim płacie
T2c	Nowotwór zajmuje oba płaty gruczołu
T3	Nowotwór nacieka poza torebkę gruczołu krokowego
T3a	Nowotwór nacieka poza torebkę gruczołu (jedno- lub obustronnie)
T3b	Nowotwór nacieka jeden lub oba pęcherzyki nasienne
T4	Nowotwór nieruchomy lub naciekający sąsiadujące struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. mięsień zwieracz zewnętrzny odbytu, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze odbytu i [lub] ścianę miednicy)

Zaawansowanie patomorfologiczne (pT)

pT2	Nowotwór ograniczony do narządu
pT2a	Nowotwór w jednym płacie gruczołu krokowego, zajmuje ≤50% płata
pT2b	Nowotwór zajmuje >50% jednego płata, nie występuje w drugim płacie
pT2c	Nowotwór występuje w obu płatach
pT3	Nowotwór nacieka poza gruczoł krokowy
pT3a	Nowotwór nacieka poza gruczoł krokowy lub mikroskopowo nacieka szyję pęcherza moczowego
pT3b	Nowotwór nacieka pęcherzyk nasienny
pT4	Naciekanie odbytnicy, mięśni dźwigaczy odbytu i (lub) ściany miednicy

Regionalne węzły chłonne (N)

NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w jednym lub więcej regionalnych węzłów chłonnych

Przerzuty odległe (M)

M0	Brak przerzutów odległych
M1	Występują przerzuty odległe
M1a	Przerzuty poza regionalnymi węzłami chłonnymi
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty do innych narządów

najmniej półrocznym (minimalna liczba oznaczeń to 2, a maksymalna 3). D'Amico i wsp.¹ wykazali, że mężczyźni, u których gradient narastania stężenia PSA w ciągu roku poprzedzającego rozpoznanie raka gruczołu krokowego przekracza 2 ng/ml, są obciążeni 12-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu nowotworu po EBRT, niezależnie od korzystnej klasyfikacji stopnia zaawansowania.

Sutcliffe i wsp.⁹ przeprowadzili systematyczną analizę tradycyjnych i nowych markerów biologicznych

na podstawie przeglądu 4030 streszczeń i 395 pełnych tekstów artykułów. Tylko w 30 badaniach wymagano uczestnictwa co najmniej 200 chorych i średniej lub mediany czasu obserwacji wynoszącej 5 lat. Chociaż jakość tych badań była ogólnie niezadowolająca, wśród 28 ocenianych markerów biologicznych jednymi z mających największe znaczenie okazały się szybkość narastania stężenia PSA w czasie lub czas podwojenia wartości stężenia PSA. W modelu klinicznym HR zgonem z powodu raka gruczołu krokowego wyniósł

9,8 (95% PU 2,8-34,3, $p < 0,001$) w grupie mężczyzn z gradientem wzrostu stężenia PSA w ciągu roku przekraczającym 2 ng/ml. Również w modelu patologicznym wartość HR wyniosła 12,8 (95% PU 3,7-43,7, $p < 0,001$). Co ciekawe, wyniki innego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego w tym samym czasie³⁶ okazały się mniej jednoznaczne, a jego autorzy uznali, że dynamika stężeń PSA przed rozpoczęciem leczenia ma ograniczoną wartość w praktyce klinicznej. Wnioski zależały w dużej mierze od kryteriów włączenia do udziału w badaniach, zwłaszcza jeśli analizowano dane chorych obserwowanych niedostatecznie długo.

Punktacja w skali Gleasona

Oparty na cechach architektonicznych raka gruczołu krokowego system klasyfikacji stopnia złośliwości Gleasona uznano zgodnie za niezależny czynnik przepowiadający wynik leczenia, bez względu na zastosowaną metodę terapeutyczną. Z tego powodu American Joint Committee on Cancer i International Union for Cancer Control włączyły go niedawno do systemu klasyfikacji stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego opartego dawniej wyłącznie na cechach anatomicznych nowotworu. Im wyższa punktacja GS, tym większe prawdopodobieństwo, że nowotwór nie jest ograniczony do gruczołu krokowego i tym większe ryzyko nawrotu biochemicznego po leczeniu chorego na miejscowo zaawansowanego raka za pomocą prostatektomii radykalnej, EBRT lub skojarzenia ADT, EBRT i brachyterapii.^{24,33,37} Znaczenie GS sprawia, że parametr ten odgrywa kluczową rolę w przepowiadających nomogramach i tabelach, takich jak nomogram Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)³⁵ i tabele Partina.³⁸

Grupę raków gruczołu krokowego GS 7 cechuje duża różnorodność. Dominacji typu 4 towarzyszy mniej korzystne rokowanie niż dominacji typu 3. Burdick i wsp.³⁹ przedstawili wyniki wieloczynnikowej analizy gromadzonych prospektywnie danych 705 chorych na raka gruczołu krokowego GS 7 leczonych przez 9 lat. U 310 z nich wykonano prostatektomię radykalną, u 268 zastosowano EBRT, a u 127 brachyterapię o małej mocy dawki (low-dose-rate, LDR). Dominująca składowa nowotworu w wycinkach z gruczołu krokowego pobranych drogą biopsji okazała się niezależnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć przeżycie wolne od nawrotu biochemicznego, przy czym dominacja typu 3 była w tym zakresie korzystniejsza od dominacji typu 4. Khodami i wsp.⁴⁰ analizowali wyniki 309 prostatektomii radykalnych wykonanych u chorych, u których na podstawie ostatecznego badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczołu krokowego GS 7. U cho-

rych z punktacją GS 4+3 stwierdzono większy odsetek wycinków zawierających komórki nowotworowe ($p=0,006$), większe wyjściowe stężenie PSA ($p=0,04$), zajęcie zarówno pęcherzyków nasiennych ($p < 0,001$), jak i regionalnych węzłów chłonnych ($p=0,008$), a także dodatni margines chirurgiczny ($p=0,04$). Ryzyko biochemicznej progresji nowotworu w ciągu 5 lat wyniosło 17% dla chorych na raka GS 3+4 w porównaniu do 35% u chorych na raka GS 4+3 ($p=0,002$).

Jeśli w ognisku nowotworu poza dwoma głównymi typami utkania stwierdza się obszar o wysokim stopniu złośliwości, uznaje się go za wyższy stopień w skali Gleasona. Zjawisko to występuje w materiale pochodzącym z około 20% prostatektomii radykalnych. W 2005 r. podczas International Society of Urologic Pathology na konferencji ustalającej wspólne stanowisko zalecono, aby współistnienie typu 5 z rakiem GS 3+4 lub 4+3 rozpoznany w wycinkach gruczołu krokowego pobranych drogą biopsji klasyfikować odpowiednio jako GS 8 i GS 9.⁴¹ Występowaniu typu 5 towarzyszy wyższy stopień histologicznej złośliwości nowotworu, a także zwiększone ryzyko nawrotu klinicznego i biochemicznego.³ Ta uaktualniona klasyfikacja jest istotna i powoduje przesunięcie stopnia zaawansowania, w następstwie którego nowotwory uznawane dawniej za obciążone umiarkowanym ryzykiem obecnie włącza się do kategorii dużego ryzyka.

Występujący w preparacie odsetek nacieków raka gruczołu o wysokim stopniu złośliwości (np. skojarzenie typów 4 i 5 w skali Gleasona) może dostarczyć dodatkowych informacji rokowniczych. W grupie 227 kolejnych chorych poddanych prostatektomii radykalnej większemu odsetkowi komórek nowotworowych o wysokim stopniu złośliwości towarzyszyło zamienne statystycznie zwiększenie częstości występowania nacieków raka poza gruczołem krokowym. Natomiast rozpoznanie domieszki raka typu 5 nie zmieniało wyników leczenia w porównaniu z uzyskanymi u chorych, u których punktacja w skali Gleasona zmieniała się jedynie na 4 (np. GS 4+4). U takich chorych domieszka typu 5 nie zwiększała całkowitego odsetka komórek o wysokim stopniu złośliwości. Wpływ domieszki typu 5 jest zatem bardziej istotny, jeśli współlistnieje z pierwotnym i wtórnym typem niższego stopnia w GS.² Analiza wyników uzyskanych u 312 chorych na raka GS 7 z domieszką typu 5 lub na raka z punktacją całkowitą GS 8, 9 albo 10, poddanych prostatektomii radykalnej bądź EBRT wyłącznie albo w skojarzeniu z ADT, wykazała, że u chorych na raka z punktacją GS 7 i domieszką komórek typu 5 ryzyko nawrotu biochemicznego było podobne do obserwowanego u chorych na raka z punktacją GS 9 lub 10.⁴

ODSETEK WYCINKÓW Z NACIEKAMI NOWOTWORU

Odsetek wycinków zawierających nacieki nowotworowy pozwala na oszacowanie objętości guza, co dostarcza ważnych dodatkowych informacji pozwalających przewidzieć wynik leczenia, oprócz takich czynników jak stopień zaawansowania raka i punktacja GS w wycinkach. Liczba wycinków z naciekiem nowotworu i odsetkowe zajęcie każdego z wycinków przez komórki raka są wprost proporcjonalne do objętości nowotworu w materiale po prostatektomii radykalnej. W 605 preparatach tkankowych usuniętych podczas prostatektomii radykalnej większemu odsetkowi wycinków zawierających nacieki nowotworu towarzyszyły niektóre znane czynniki rokownicze i cechy patologiczne, takie jak większe wyjściowe stężenie PSA, naciekanie nowotworu poza torebkę gruczołu krokowego, zajęcie pęcherzyków nasiennych i regionalnych węzłów chłonnych oraz PNI.⁵ D'Amico i wsp.⁶ badali wpływ odsetka wycinków z naciekami nowotworowymi (>50 lub ≤50%) u 381 mężczyzn poddanych EBRT. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 4,3 roku (zakres 0,8-13,3), włączenie odsetka wycinków z naciekami nowotworowymi (≤50 vs >50%) do przyjętego systemu stratyfikacji ryzyka pozwoliło na wyłonienie grupy obciążonej minimalnym ryzykiem (małe lub umiarkowane ryzyko i ≤50% wycinków z naciekami nowotworowymi), w której oszacowane przeżycie swoiste dla raka gruczołu krokowego (prostate cancer-specific survival, PCSS) wyniosło po 10 latach 100%, w porównaniu do 55% w grupie obciążonej większym ryzykiem (umiarkowane lub duże ryzyko i >50% wycinków z naciekami nowotworowymi) ($p < 0,0001$). Przeżycie całkowite w tych grupach wyniosło odpowiednio 84 i 40% ($p = 0,02$). W wytycznych Nationale Comprehensive Cancer Network z 2012 r. do definicji grupy bardzo małego ryzyka włączono objętość ogniska nowotworu, uznając, że oprócz kryteriów standardowych o małym ryzyku świadczy rozpoznanie nowotworu w mniej niż 3 wycinkach i zajęcie <50% każdego z nich.³⁴

NACIEKANIE OKOŁONERWOWE

Mianem PNI określa się naciekanie nowotworu w przestrzeni okołonerwowej wzdłuż lub wokół nerwu. Jest to jeden z mechanizmów szerzenia się raka gruczołu krokowego poza narząd. W znakomitym opracowaniu Harnden i wsp.⁷ opisali występowanie PNI w 7-43% wycinków gruczołu krokowego zawierających komórki nowotworowe, uzyskanych drogą biopsji gruczołu. Znaczenie rozpoznania PNI w wycinkach ze stercza i wpływ tego zjawiska na wyniki

biochemiczne uzyskiwane u chorych leczonych radykalnie budzą kontrowersje, a mogą też zależeć od zastosowanej metody leczenia. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że u chorych poddanych prostatektomii radykalnej występowanie PNI wiąże się ze zwiększeniem ryzyka naciekania nowotworu poza torebkę stercza, stopniem złośliwości patologicznej oraz częstością zajęcia pęcherzyków nasiennych i (lub) węzłów chłonnych miednicy. PNI może również zwiększać prawdopodobieństwo nawrotu po EBRT, nawet mimo eskalacji dawki. W grupie 651 mężczyzn napromieniowanych dawką przekraczającą 75 Gy występowaniu PNI w wycinkach pobranych podczas biopsji stercza towarzyszyło zwiększone ryzyko powstania przerzutów w przyszłości (33 vs 11%, $p < 0,02$) oraz zgonu z powodu raka gruczołu krokowego (31 vs 9%, $p < 0,04$) zwłaszcza, jeśli punktacja GS wyniosła 8-10.⁴² U chorych leczonych brachyterapią nie obserwowano takiej zależności,^{43,44} ale może to być spowodowane rzadkim rozpoznawaniem raka o wysokim stopniu złośliwości wśród uczestników badań. Weight i wsp.⁴⁴ przeanalizowali wyniki brachyterapii uzyskane u 651 chorych, z których 55% było obciążonych małym, a 38% umiarkowanym ryzykiem. Niepowodzenie leczenia obserwowano u 63% chorych, do których dopasowano przypadki z grupy kontrolnej i stwierdzono podobną częstość występowania PNI (19,6 vs 14,3%, $p = 0,45$), która nie korelowała z biochemicznym DFS ($p = 0,4$). Piña i wsp.⁴³ opisali podobną zależność w grupie 339 chorych poddanych brachyterapii. PNI stwierdzili w 24% wycinków uzyskanych drogą biopsji gruczołu krokowego. Pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu biochemicznego wyniosło 93% w grupie z PNI i 99% w grupie bez naciekania okołonerwowego ($p = 0,06$).

PODSUMOWANIE CZYNNIKÓW ZALEŻNYCH OD NOWOTWORU

Jak można dołączyć omówione czynniki rokownicze zależne od nowotworu do grupy tradycyjnych czynników ryzyka i wykorzystać te informacje podczas wyboru metody postępowania? Wśród przedstawionych czynników jedynie szybkość narastania stężenia PSA w ciągu roku poprzedzającego ustalenie rozpoznania jest znamienne związane ze zwiększeniem umieralności z powodu raka gruczołu krokowego. Czynniki patomorfologiczne (punktacja w skali Gleasona 7 z przewagą typu 4, współistnienie domieszki komórek typu 5, odsetek wycinków stercza zawierających nacieki nowotworowe oraz występowanie PNI) pozwalają w dużej mierze przewidzieć wyższy stopień patologicznego zaawansowania raka, a zatem również częstsze niepowodzenia leczenia, co opisano

w wielu doniesieniach. W połączeniu z innymi cechami przydatność tych czynników w przewidywaniu wyniku leczenia wzrasta. Na przykład stwierdzenie PNI pozwala przewidzieć zwiększenie umieralności swoistej dla raka gruczołu krokowego wśród chorych na nowotwór o wysokim stopniu złośliwości. Na podstawie odsetka wycinków pochodzących z biopsji i zawierających nacieki nowotworowe można określić grupę chorych obciążonych bardzo małym ryzykiem, u których obok innych czynników wskazujących na małe lub umiarkowane ryzyko nacieki raka wykrywa się w $\leq 50\%$ wycinków, podczas gdy rozpoznaniu ich w $> 50\%$ wycinków w połączeniu z czynnikami umiarkowanego lub dużego ryzyka towarzyszy skrócenie PCSS. Wykorzystanie tych czynników może ułatwić wybór właściwego leczenia w dużej grupie tzw. szarej strefy złożonej z chorych obciążonych umiarkowanym ryzykiem dzięki ustaleniu, kiedy można rozważyć zastosowanie wyłącznie brachyterapii, kiedy dodać napromienianie wiązkami zewnętrznymi, a także, czy dołączyć do radioterapii ADT i na jak długo.

CZYNNIKI ZALEŻNE OD LECZENIA

W wielu randomizowanych badaniach uzyskano dowody I stopnia wiarygodności świadczące o zależności odpowiedzi raka gruczołu krokowego na leczenie od wysokości podanych dawek.¹⁰⁻¹⁵ We wszystkich grupach ryzyka wykazano wprawdzie poprawę biochemicznego DFS,²⁴ jednak optymalne dawkowanie i strategia leczenia wymagają dalszych ustaleń. W tabeli 1 przedstawiono wyniki wykazujące poprawę biochemicznego DFS o około 10% dzięki eskalacji konwencjonalnej dawki promieniowania (64-70 Gy) o zaledwie 10 Gy.

Na podstawie retrospektywnej analizy 2551 chorych (22% obciążonych małym ryzykiem, 42% obciążonych umiarkowanym ryzykiem i 36% obciążonych dużym ryzykiem) Zelefsky i wsp.²⁴ stwierdzili, że napromienianiu dawkami mniejszymi niż 70,2 oraz mieszczącymi się w przedziale 70,2-79,8 Gy towarzyszyło zwiększenie ryzyka nawrotu biochemicznego odpowiednio o 2,3 i 1,3 razy w porównaniu do obserwowanego po podaniu większych dawek. W badaniu Radiotherapy and Oncology Group 94-06 oceniano sekwencyjne zastosowanie eskalacji dawki u chorych obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem. Biochemiczne DFS oszacowane na podstawie definicji nadiru + 2 dla chorych obciążonych umiarkowanym ryzykiem otrzymujących dawkę 78-79,2 Gy wyniosło po 5 latach 70%, ale po 10 latach zmniejszyło się do 50%, co podkreśla znaczenie długotrwałej obserwacji i sugeruje, że stopień eskalacji dawki może być niedo-

stateczny.⁴⁵ Zelefsky i wsp.²⁴ opisali jednak poprawę przeżycia wolnego od przerzutów odległych u chorych we wszystkich grupach ryzyka, którym podano większe dawki napromieniania. Analiza regresji Coxa ujawniła, że zwłaszcza u chorych na raka z punktacją w GS 8-10 zastosowanie dawki ≥ 80 Gy zmniejsza całkowitą umieralność ($p=0,035$) i poprawia przeżycie wolne od przerzutów odległych ($p=0,007$).²⁶

Uzyskanie optymalnych wyników wymaga podania biologicznie skutecznej dawki napromieniania (biologically effective dose, BED) większej niż przedstawiona wyżej, ale jest to trudne do wykonania wyłącznie dzięki EBRT. Pochodzące z prospektywnej bazy danych Mount Sinai Hospital w Nowym Jorku wyniki leczenia 2250 chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych umiarkowanym ryzykiem wykazały, że uzyskanie większej BED dzięki skojarzeniu EBRT z brachyterapią LDR lub jedynie z wysokiej jakości implantem LDR poprawiło odsetki przeżycia bez nawrotu biochemicznego. Zastosowanie BED wynoszącej co najmniej 150 Gy pozwoliło na uzyskanie przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego u 92% leczonych w porównaniu z 62% wśród otrzymujących BED mniejszą niż 150 Gy. Różnica między zastosowaniem wyłącznie implantu a kojarzeniem go z EBRT nie była znamienne statystycznie ($p=0,23$).⁴⁶ Stock i wsp.³⁷ przedstawili ponad 10-letnie doświadczenie w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych dużym ryzykiem trzema metodami, czyli EBRT gruczołu i pęcherzyków nasiennych, brachyterapią LDR i ADT podawanym przez 9 miesięcy. Po 8 latach u 73% chorych nie stwierdzano biochemicznego nawrotu nowotworu, u 80% przerzutów odległych, a PCSS wyniosło 87%.

Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu brachyterapii o wysokiej mocy dawki (high-dose-rate, HDR). Deutsch i wsp.⁴⁷ porównali wyniki radioterapii z modulowaniem intensywności wiązki podanej w dawce 86,4 Gy ($n=470$) z wynikami skojarzenia napromieniania podobną techniką w dawce 51 Gy w połączeniu z brachyterapią HDR (w dawce 7 Gy \times 3) ($n=160$). Stwierdzono znamienne poprawę odsetka chorych bez biochemicznych cech nowotworu (biochemical no evidence of disease, bNED) w grupie chorych obciążonych pośrednim ryzykiem, którym podano napromienianie skojarzone z brachyterapią HDR ($p < 0,001$). Natomiast w grupie obciążonej dużym ryzykiem różnica w odsetkach chorych bez biochemicznego nawrotu nowotworu nie była znamienne statystycznie, przy czym wyraźnie zmniejszyła się częstość przypadków progresji miejscowej. Martinez i wsp.⁴⁸ leczyli chorych obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem za pomocą EBRT i brachyterapii HDR. Wyniki uzyskane u 452 chorych, u których osiągnięto BED przekraczającą 268 Gy, wy-

kazały w ciągu 10 lat zmniejszenie częstości nawrotów biochemicznych ($p < 0,001$) i klinicznych ($p = 0,001$), poprawę DFS bez przerzutów ($p = 0,028$) oraz tendencję do poprawy przeżycia całkowitego ($p = 0,131$).

Rola ADT w leczeniu z optymalną eskalacją dawki wymaga ustalenia. W wielu randomizowanych badaniach (tab. 2) wykazano korzystny wpływ dodania ADT do radioterapii dawkowanej konwencjonalnie u chorych obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem. Obserwowano u nich poprawę przeżycia bez biochemicznych cech nawrotu i bez przerzutów odległych, a także poprawę przeżycia całkowitego.^{18,19,21,22} Potencjalna korzyść wynikająca ze skojarzenia ADT i radioterapii z eskalacją dawki u chorych obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem nadal wymaga zdefiniowania. Zalecany czas trwania ADT w połączeniu z napromienianiem dawkowanym konwencjonalnie to 2-3 lata. Natomiast Stock i wsp. przedstawili bardzo dobre wyniki ADT prowadzonej przez 9-12 miesięcy skojarzonej z napromienianiem, w trakcie którego podano duże dawki całkowite dzięki łącznemu zastosowaniu EBRT i brachyterapii. Skuteczność skojarzonego leczenia trzema metodami potwierdzają rzadsze nawroty nowotworu, przy czym wyraźnie zmniejsza się częstość progresji miejscowej, ale obserwuje się też redukcję późnych przerzutów odległych powstających w następstwie rozsiewu niewyleczonego miejscowo nowotworu.⁴⁶ Wyłączna analiza wyników uzyskiwanych w grupie chorych obciążonych umiarkowanym ryzykiem ujawniła jednak, że dodanie ADT do EBRT i brachyterapii nie wpłynęło na odsetki bNED po 8 latach (92% niezależnie od dodania ADT).⁴⁹ Podobne wyniki przedstawili Martinez i wsp.,⁵⁰ którzy zastosowali EBRT i brachyterapię HDR u 1260 chorych. Po 8 latach w grupie otrzymującej krótki kurs ADT i w grupie kontrolnej odsetki bNED wyniosły odpowiednio 85 i 81%. Trwa randomizowane badanie Radiotherapy and Oncology Group 0815, którego celem jest porównanie wyników dodania krótkotrwałego (półrocznego) kursu ADT do radioterapii z eskalacją dawki w chorych na raka gruczołu krokowego obciążonych umiarkowanym ryzykiem.

BIOPSJE STERCZA PO LECZENIU

Wykonywane po napromienianiu biopsje gruczołu krokowego nie stanowią rutynowego elementu obserwacji, a wskazania do ich przeprowadzenia pojawiają się na ogół u chorych, u których narasta stężenie PSA w surowicy lub rozważa się zastosowanie miejscowego leczenia ratującego. Biopsja jest jednak jedyną metodą pozwalającą na bezpośrednią ocenę miejscowej odpowiedzi nowotworu i skuteczności radioterapii.

Wyniki analizy wieloczynnikowej świadczą, że ocena wycinków pobranych podczas biopsji jest nie tylko istotnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć brak nawrotu biochemicznego, ale również przeżycie swoiste dla nowotworu oraz ryzyko przerzutów odległych w przyszłości i zgon z powodu raka gruczołu krokowego.^{23,51,52} Zelefsky i wsp.⁵² oceniali wyniki biopsji wykonanych po zakończeniu konformalnej radioterapii 3D u 339 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10 lat po zakończeniu leczenia i ponad 6 lat po wykonaniu biopsji. W wycinkach znaleziono komórki nowotworowe u 32% chorych, a częstość ich występowania była zależna od dawki napromieniania: po podaniu dawek $\leq 70,2$ Gy odsetek ten wynosił 42%, zaś po podaniu dawek $\geq 75,6$ Gy 24%. Crook i wsp. opublikowali doniesienie dotyczące czasu wykonywania biopsji po napromienianiu oraz interpretacji wyników badania wycinków.¹⁶ Zarówno Crook i wsp.,²³ jak i Zelefsky i wsp.⁵² stwierdzili, że wyniki leczenia chorych, u których w wycinkach występowały duże zmiany wtórne do leczenia, były podobne do uzyskanych u chorych, u których w wycinkach nie odnaleziono komórek nowotworowych. Stock i wsp.⁵¹ obserwowali 446 chorych poddanych biopsji gruczołu krokowego po brachyterapii LDR lub skojarzonym leczeniu z wykorzystaniem trzech metod. W pobranych wycinkach komórki nowotworowe wykryto zaledwie u 2% chorych napromienianych BED przekraczającą 180 Gy w porównaniu do 24% w przypadkach podania dawki mniejszej niż 100 Gy. Po 10 latach cech nowotworu nie stwierdzono u 85% chorych z ujemnym wynikiem biopsji w porównaniu do 59% chorych z dodatnim wynikiem.

PODSUMOWANIE

W celu ustalenia metody postępowania przed rozpoczęciem leczenia rutynowo analizowane są czynniki kliniczne (stopień zaawansowania nowotworu T, stężenie PSA w surowicy oraz punktacja w GS). Podjęcie decyzji terapeutycznej, zwłaszcza w zróżnicowanej grupie chorych obciążonych umiarkowanym ryzykiem, ułatwia też uwzględnienie dodatkowych czynników, takich jak szybkość narastania w czasie i czas podwojenia stężenia PSA, dominujący typ komórek w skali Gleasona i odsetek komórek o wysokim stopniu złośliwości, odsetek wycinków gruczołu krokowego z naciekami nowotworowymi oraz występowanie PNI.

Poprawa odpowiedzi biochemicznej po eskalacji dawki napromieniania odzwierciedla większą skuteczność leczenia miejscowego ukierunkowanego na pierwotne ognisko nowotworu. Korzyść jest widoczna we wszystkich grupach ryzyka i wyraża się również

rzadszym powstawaniem przerzutów odległych oraz zmniejszeniem umieralności zależnej od raka gruczołu krokowego. Uzyskanie optymalnej eskalacji dawki jest możliwe dzięki skojarzeniu różnych technik radioterapii, co polega na skojarzeniu EBRT z brachyterapią LDR lub HDR. O poprawie wyników leczenia świadczą wyniki biopsji przeprowadzonej po zakończeniu napromieniania.

Ustalenie indywidualnego postępowania u każdego z chorych na nowo rozpoznanego raka gruczołu krokowego wymaga analizy wszystkich chorób współist-

niejących, zakwalifikowania chorego do grupy ryzyka i dostosowania leczenia po uwzględnieniu drugorzędnych czynników rokowniczych.

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

©2013 Elsevier Inc. This article from *Seminars in Radiation Oncology* 2013;23:165-172 Prognostic Factors for Newly Diagnosed Prostate Cancer and Their Role in Treatment Selection by Juanita Crook, Ana Fernandez Ots is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

- D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al: Pre-treatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 294:440-447, 2005
- Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, et al: The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 28:394-398, 2004
- Patel AA, Chen MH, Renshaw AA, et al: PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA* 298:1533-1538, 2007
- Nanda A, Chen MH, Renshaw AA, et al: Gleason pattern 5 prostate cancer: Further stratification of patients with high-risk disease and implications for future randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1419-1423, 2009
- Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, et al: The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 171:2209-2214, 2004
- D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, et al: Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:581-587, 2002
- Harnden P, Shelley MD, Clements H, et al: The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: A systematic review. *Cancer* 109:13-24, 2007
- Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, et al: Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:659-664, 2009
- Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, et al: Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localized prostate cancer: A systematic review. *Health Technol Assess* 13:iii, xi-xiii 1-219, 2009
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al: Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 24:1990-1996, 2006
- Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al: Escalated-dose *versus* standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: First results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 8:475-487, 2007
- Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al: Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 28:1106-1111, 2010
- Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al: 70 Gy *versus* 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1056-1063, 2011
- Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al: Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 92:488-498, 2005
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:67-74, 2008
- Crook JM, Bahadur YA, Robertson SJ, et al: Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 79:81-89, 1997
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al: Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 26:2497-2504, 2008
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al: Androgen suppression and radiation *vs* radiation alone for prostate cancer: A randomized trial. *JAMA* 299:289-295, 2008
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al: 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* 6:841-850, 2005
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285-1290, 2005
- Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, et al: Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 26:585-591, 2008
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-Year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 11:1066-1073, 2010
- Crook JM, Malone S, Perry G, et al: Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival: Results from a Canadian randomized trial. *Cancer* 115:673-679, 2009
- Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al: Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: Predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 60:1133-1139, 2011
- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al: Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1097-1105, 2002
- Pahlajani N, Ruth KJ, Buyyounouski MK, et al: Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1949-1956, 2012
- Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, et al: Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: Effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:527-533, 2006
- Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A, et al: Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol* 29:355-361, 2011
- Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al: Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:1335-1341, 2011
- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al: Radical prostatectomy *versus* observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367:203-213, 2012
- Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al: Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer? *Eur Urol* (in press)
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al: *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York, NY, Springer, 2010
- Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 281:1598-1604, 1999
- Mohler J, Bahnsen RR, Boston B, et al: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 8:162-200, 2010
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Available at: <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PreTreatment.aspx>. Accessed August 15, 2012
- Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al: Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity

- and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 27:398-403, 2009
37. Stock RG, Cesaretti JA, Hall SJ, et al: Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy. *BJU Int* 104:1631-1636, 2009
38. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69:1095-1101, 2007
39. Burdick MJ, Reddy CA, Ulchaker J, et al: Comparison of biochemical relapse-free survival between primary Gleason score 3 and primary Gleason score 4 for biopsy Gleason score 7 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1439-1445, 2009
40. Khoddami SM, Shariat SF, Lotan Y, et al: Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumours treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 94:42-46, 2004
41. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al: Update on the Gleason grading system for prostate cancer: Results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Adv Anat Pathol* 13:57-59, 2006
42. Feng FY, Qian Y, Stenmark MH, et al: Perineural invasion predicts increased recurrence, metastasis, and death from prostate cancer following treatment with dose-escalated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e361-e367, 2011
43. Piña AG, Crook JM, Kwan P, et al: The impact of perineural invasion on biochemical outcome after permanent prostate iodine-125 brachytherapy. *Brachytherapy* 9:213-218, 2010
44. Weight CJ, Ciezki JP, Reddy CA, et al: Perineural invasion on prostate needle biopsy does not predict biochemical failure following brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:347-350, 2006
45. Michalski J, Winter K, Roach M, et al: Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e363-e370, 2012
46. Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, et al: Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:16-22, 2009
47. Deusch I, Zelefsky MJ, Zhang Z, et al: Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT *versus* combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* 9:313-318, 2010
48. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, et al: Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:363-370, 2011
49. Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, et al: Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol* 183:546-550, 2010
50. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al: Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1322-1331, 2005
51. Stock RG, Ho A, Cesaretti JA, et al: Changing the patterns of failure for high-risk prostate cancer patients by optimizing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:389-394, 2006
52. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, et al: Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 179:1368-1373, 2008; discussion 1373

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 12

45. Brassell SA, Dobi A, Petrovics G, et al: The Center for Prostate Disease Research (CPDR): A multidisciplinary approach to translational research. *Urol Oncol* 27:562-569, 2009
46. Stewart SB, Bañez LL, Robertson CN, et al: Utilization trends at a multidisciplinary prostate cancer clinic: Initial 5-year experience from the duke Prostate Center. *J Urol* 187:103-108, 2012
47. Magnani T, Valdagni R, Salvioni R, et al: The 6-year attendance of a multidisciplinary prostate cancer clinic in Italy: Incidence of management changes. *BJU Int* 110:998-1003, 2012
48. Korman H, Lanni T Jr, Shah C, et al: Impact of a prostate multidisciplinary clinic program on patient treatment decisions and on adherence to NCCN guidelines: The William Beaumont Hospital experience. *Am J Clin Oncol* (in press)
49. Basler JW, Jenkins C, Swanson G: Multidisciplinary management of prostate malignancy. *Curr Urol Rep* 6:228-234, 2005
50. Aizer AA, Paly JJ, Zietman AL, et al: Multidisciplinary care and management of very low-risk prostate cancer. American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancers Symposium, Abstract, Orlando, FL, 2013
51. Eldefrawy A, Katkooi D, Abramowitz M, et al: Active surveillance *vs* treatment for low-risk prostate cancer: A cost comparison. *Urol Oncol*, 2011
52. Corcoran AT, Peele PB, Benoit RM: Cost comparison between watchful waiting with active surveillance and active treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 76:703-707, 2010
53. Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, et al: Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 61:443-451, 2012