

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Society's Guidelines on diagnosis and treatment of prostate cancer

Piotr J. Wysocki¹, Piotr Chłosta², Artur Antoniewicz³, Robert Chrzan⁴, Anna K. Czech⁵, Jakub Dobruch⁶, Katarzyna Gronostaj^{2, 5}, Maciej Krzakowski⁷, Jakub Kucharz⁸, Krzysztof Małecki⁹, Piotr Milecki^{10, 11}, Krzysztof Okoń^{12, 13}, Paweł Potocki¹, Mikołaj Przydacz^{2, 5}, Iwona Skoneczna^{14, 15}, Bartosz Wasąg^{16, 17}, Paweł Wiechno⁸, Jakub Żołnierek¹⁸

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Klinika Urologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

³Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

⁴Katedra Radiologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

⁵Oddział Kliniczny Urologii i Urologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁶Klinika Urologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁷Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁹Zakład Radioterapii Dzieci i Dorosłych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

¹⁰Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

¹¹Katedra Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹²Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

¹³Zakład Patomorfologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

¹⁴Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka w Warszawie

¹⁵Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁶Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

¹⁷Laboratorium Genetyki Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

¹⁸Oddział Onkologii i Hematologii z Poradnią Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej, LuxMed Onkologia w Warszawie

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, patomorfologia, diagnostyka obrazowa, prostatektomia, radioterapia, nowoczesne leki hormonalne, chemioterapia, inhibitor PARP, radioizotopy

Keywords: prostate cancer, histopathology, diagnostic imaging, prostatectomy, radiotherapy, novel hormonal agents, NHA, ARI, chemotherapy, PARP inhibitor, radioisotopes

Spis treści

Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe	3
Wprowadzenie	3
Zasady tworzenia wytycznych postępowania	3
Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji	3
Epidemiologia i czynniki ryzyka	3
Diagnostyka i klasyfikacja histopatologiczna nowotworów gruczołu krokowego	4
Treść skierowania do badania histopatologicznego	4
Sposób przesłania materiału do badania	5
Klasyfikacja histologiczna	5
Patomorfologiczna klasyfikacja zaawansowania oraz zróżnicowania raka prostaty	5
Informacje, które powinny być zawarte w rozpoznaniu histopatologicznym	6
Diagnostyka obrazowa	7
Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, <i>transrectal ultrasonography</i>)	7
Rezonans magnetyczny (MR)	7
Tomografia komputerowa (TK)	8
Scyntygrafia	9
PET/TK	9
Ultrasonografia jamy brzusznej i miednicy	9
Radiografia	9
Biopsja pod kontrolą obrazowania	9

Diagnostyka molekularna chorych na raka gruczołu krokowego	10
Materiał do badań	11
Analiza genów <i>BRCA1/2</i>	11
Raportowanie i klasyfikacja wariantów genetycznych	12
Kryteria kwalifikacji pacjentów do diagnostyki mającej na celu identyfikację wariantów germinalnych	12
PSA w diagnostyce i leczeniu raka stercza	13
PSA jako marker raka gruczołu krokowego	13
Wczesne wykrywanie PSA	14
PSA w rozpoznawaniu raka stercza i ocenie stopnia zaawansowania klinicznego	15
Monitorowanie leczenia radykalnego i kryteria wznowy biochemicznej	15
Monitorowanie leczenia paliatywnego	16
PSA a COVID-19	17
Biopsja gruczołu krokowego	17
Radykalna prostatektomia	19
Skuteczność onkologiczna radykalnej prostatektomii	22
Powikłania radykalnej prostatektomii	23
Ratująca radykalna prostatektomia	26
Leczenie odroczone	27
Aktywny nadzór	27
Baczna obserwacja	27
Terapia ogniskowa raka stercza	28
Obserwacja po zakończonym leczeniu	29
Obserwacja po leczeniu miejscowym	29
Podsumowanie	31
Obserwacja w trakcie stosowania deprywacji androgenowej	31
Cel obserwacji	31
Podsumowanie	32
Radykalna radioterapia raka stercza	32
Radioterapia wykorzystująca konwencjonalny sposób frakcjonowania	34
Radioterapia umiarkowanie hipofrakcjonowana	34
Radioterapia ultrahipofrakcjonowana, radioterapia stereotaktyczna	34
Protonoterapia	35
Miejsce radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego według klinicznego zaawansowania nowotworu	36
Radioterapia a leczenie operacyjne	39
Pooperacyjna radioterapia po radykalnej prostatektomii	39
Wczesna uzupełniająca radioterapia pooperacyjna	39
Ratująca radioterapia	40
Miejsce hormonoterapii w radioterapii ratującej	41
Podsumowanie	42
Radioterapia w stadium przerzutowym raka stercza	43
Radioterapia w oligometastatycznym raku gruczołu krokowego	43
Radioterapia paliatywna w raku gruczołu krokowego	45
Uzupełniające leczenie systemowe chorych na raka gruczołu krokowego wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka	45
Postępowanie u chorych poddawanych radykalnej prostatektomii	45
Postępowanie u chorych poddawanych radykalnej radioterapii	46
Nawrót biochemiczny	46
Ryzyko związane z długotrwałą deprywacją androgenową	47
Uogólniony, wrażliwy na kastrację rak prostaty (mCSPC)	48
Oporny na kastrację rak prostaty (CRPC)	50
Oporny na kastrację rak stercza bez przerzutów (nmCRPC)	50
Zasady oceny progresji w trakcie leczenia systemowego chorych na mCRPC	52
Leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza	53
Swoista immunoterapia	55
Podsumowanie	57
Leczenie drugiej i kolejnych linii chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	57
Leczenie chorych na mCRPC po NHA	57
Leczenie chorych na mCRPC po docetakselu	58
Leczenie chorych na mCRPC po wykorzystaniu NHA i docetakselu	58
Konflikt interesów	61
Piśmiennictwo	62

Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe

Wprowadzenie

W przypadku wszystkich chorób rozpoznawanie i leczenie powinno się prowadzić z uwzględnieniem wytycznych postępowania, które są oparte na wiarygodnych dowodach naukowych [1]. Najważniejszym źródłem dowodów naukowych są wyniki prospektywnych badań klinicznych. Postępowanie zgodne z wytycznymi jest bardziej skuteczne i bezpieczne dla chorych, pozwala porównywać wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach i oceniać jakość działań diagnostyczno-terapeutycznych, jest także istotne pod względem dydaktycznym.

Zasady tworzenia wytycznych postępowania

Najważniejszym elementem podczas tworzenia wytycznych postępowania jest wykorzystanie wyników prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań. Ocena wyników badań powinna być kompleksowa i brać pod uwagę szereg priorytetowych warunków. Największą wartość mają wyniki badań III fazy przeprowadzonych z uwzględnieniem podobnych założeń lub ich metaanaliz. W uzasadnionych epidemiologicznie sytuacjach (nowotwory o niewielkiej częstości występowania) wartościowe mogą być wyniki badań prospektywnych bez randomizacji lub — w ostateczności — obserwacje pochodzące z retrospektywnych doświadczeń porównawczych i opisów przypadków klinicznych.

Analizowane badania prospektywne powinny wykorzystywać właściwe metody w grupach kontrolnych, wskazane jest również przyjęcie wartościowych klinicznie głównych celów badań. Analizy podgrup powinny być wstępnie planowane (analizy retrospektywne mają mniejszą wartość). Istotne znaczenie ma stosowanie prawidłowych założeń analiz statystycznych. Należy w równym stopniu oceniać skuteczność ocenianego postępowania oraz jego bezpieczeństwo (w tym częstość i nasilenie działań niepożądanych oraz proporcję przypadków nieukończenia zaplanowanego leczenia z powodu toksyczności). Z oceną bezpieczeństwa wiąże się konieczność określenia wpływu ocenianej metody na jakość życia chorych, co odgrywa szczególną rolę w przypadku postępowania paliatywnego.

Przykładem kompleksowej oceny jest klasyfikacja wartości nowych metod leczenia systemowego *European Society of Medical Oncology — Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) [2]. Klasyfikacja ESMO-MCBS uzależnia wielkość korzyści klinicznych od określenia wpływu terapii na wskaźniki przeżycia, odsetki obiektywnych odpowiedzi, częstość działań niepożądanych i jakość życia chorych oraz odnosi te parametry do wyników uzyskiwanych za pomocą leczenia standardowego. Istotne jest oddzielne klasyfikowanie metod

stosowanych w leczeniu radykalnym i paliatywnym. Ocena wymienionych parametrów pozwala określić stopień korzyści i stanowi podstawę podejmowania decyzji refundacyjnych. Algorytm oceny wartości leków przeciwnowotworowych został również opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) [3].

Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Międzynarodowe towarzystwa naukowe (np. *American Society of Clinical Oncology* — ASCO lub *National Comprehensive Cancer Network* — NCCN w Stanach Zjednoczonych) oraz instytucje oceniające nowe technologie medyczne (np. *National Institute for Health and Care Excellence* — NICE w Wielkiej Brytanii) stosują różne metody klasyfikowania jakości dowodów naukowych oraz ustalania kategorii rekomendacji stanowiących podstawę tworzenia wytycznych, które odnoszą się do większości chorych. Wszystkie klasyfikacje wskazują jednak, że podczas ustalania wytycznych istotne jest zachowanie świadomości występowania sytuacji wymagających indywidualnego podejścia z uwzględnieniem wszystkich uwarunkowań medycznych oraz społeczno-ekonomicznych. Przykładem indywidualizacji w procesach tworzenia wytycznych jest ustalanie zasad postępowania u chorych w zaawansowanym wieku lub u osób ze współistniejącymi — innymi niż nowotwory — poważnymi chorobami. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK zakładają 4 poziomy jakości dowodów naukowych (I, II, III i IV) oraz 3 kategorie rekomendacji dla praktyki klinicznej (A, B i C). Wymienione poziomy jakości dowodów i kategorie rekomendacji — przedstawione szczegółowo w tabeli 1 — są wykorzystywane w opracowaniach PTOK poświęconych poszczególnym nowotworom oraz metodom postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Uwarunkowania epidemiologiczne oraz ewolucja możliwości rozpoznawania i leczenia choroby w onkologii uzasadniają wykorzystywanie wiarygodnych dowodów naukowych, które stanowią podstawę opracowywania wytycznych. Wytyczne tworzą podstawę dla zwiększania dostępności postępowania racjonalnego pod względem medycznym i ekonomicznym.

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Rak stercza jest najczęstszym nowotworem rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce (17 638 zachorowań w 2019 roku, 20,6% nowotworów u mężczyzn, standaryzowany współczynnik zachorowalności 48,9/100 tys.). Jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u mężczyzn (5618 zgonów w 2019 r., 10,3%

Tabela 1. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Poziomy jakości dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją	A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych	B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C — wskazania określone indywidualnie
IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów	

zgonów nowotworowych u mężczyzn, standaryzowany współczynnik umieralności 13,8/100 tys.) [4]. Zachorowalność cechuje silny trend wzrostowy (2,5-krotny wzrost standaryzowanego współczynnika zachorowalności w latach 1999–2019) [5]. Wzrost ten przypisuje się zarówno wzrostowi zachorowalności, jak i zmianom w diagnostyce umożliwiającym postawienie rozpoznania u większego odsetka chorych.

Częstość występowania nieistotnego klinicznie raka stercza (bezobjawowego, z minimalnym ryzykiem progresji), wykrywanego w badaniach autopsyjnych jest wielokrotnie wyższa (ok. 59% mężczyzn zmarłych > 79. roku życia). Relatywnie częste występowanie w ogólnej populacji zmian nowotworowych niewymagających leczenia, w przypadku powszechnych badań przesiewowych, wiązałoby się z wysokim ryzykiem niepotrzebnej diagnostyki i terapii [6].

Wiek jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania — 99% przypadków rozpoznaje się po 50. roku życia. Największa liczba zachorowań dotyczy chorych w wieku od 65 do 74 lat, a największe ryzyko zachorowania cechuje populację w wieku 70–79 lat [4].

Wywiad rodzinny i pochodzenie etniczne również wpływają na ryzyko zachorowania. Mężczyźni pochodzenia afrykańskiego mają podwyższone ryzyko, a mężczyźni pochodzenia wschodnioazjatyckiego — obniżone ryzyko w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej [7]. Mężczyźni z wywiadem rodzinnym raka gruczołu krokowego lub innych, potencjalnie dziedzicznych, nowotworów (u krewnych obojga płci) chorują częściej i w młodszym wieku. Mutacje prowadzące do zaburzeń mechanizmów naprawy DNA — zazwyczaj inaktywacja *BRC A2* — są czynnikami najczęściej odpowiadającymi za rodzinne występowanie raka stercza.

Dowody dotyczące wpływu czynników środowiskowych na ryzyko raka gruczołu krokowego są niespójne i przeważnie niskiej jakości. Do najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka należą: nadmierna masa ciała, hiperinsulinizm, aktywne palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, a do czynników protekcyjnych: aktywność fizyczna i spożycie kawy. Brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność chemoprewencji raka prostaty.

W celu obniżenia ryzyka raka stercza zaleca się:

- unikanie nadwagi i otyłości (II, B);
 - aktywność fizyczną (II, B);
 - ograniczanie spożycia alkoholu (II, B);
 - unikanie palenia tytoniu (II, B).
- Nie zaleca się stosowania chemoprewencji (I, A).

Diagnostyka i klasyfikacja histopatologiczna nowotworów gruczołu krokowego

Niniejsze zalecenia dotyczące rozpoznania histopatologicznego zostały zharmonizowane z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Patologów [8–11] przy uwzględnieniu zaleceń *International Society of Urologic Pathology* (ISUP) i *Genitourinary Pathology Society* (GUSP) [12, 13].

Treść skierowania do badania histopatologicznego

- Dane identyfikujące pacjenta.
- Dane identyfikacyjne lekarza kierującego.
- Dane identyfikacyjne jednostki kierującej i oddziału.
- Tryb wykonania (normalny/pilny/bardzo pilny/intra).
- Rozpoznanie kliniczne oraz kod według ICD-10.
- Istotne dane kliniczne, wyniki badań dodatkowych, stosowane leczenie — mające znaczenie w obecnym procesie diagnostycznym, w tym stężenie *prostate specific antigen* (PSA), wynik badania *per rectum*, wyniki badań obrazowych, jeśli były wykonywane.
- Poprzednie rozpoznania histopatologiczne, jeśli były wykonywane.
- Informacje o poprzednio rozpoznanych innych chorobach nowotworowych.
- Typ zabiegu, rodzaj materiału, lokalizacja anatomiczna zmiany, miejsce pobrania.
- Data i godzina pobrania materiału oraz data i godzina utrwalenia materiału.
- Sposób utrwalenia.

W przypadku skierowań na badania konsultacyjne konieczne jest załączenie pierwotnego rozpoznania patomorfologicznego [10, 11].

Sposób przesłania materiału do badania

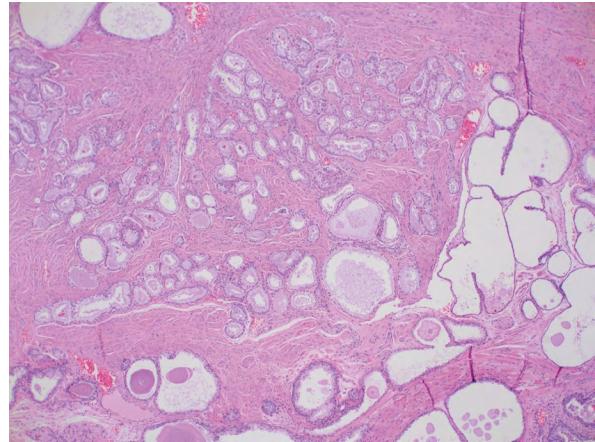
Materiał biopsyjny powinien bezpośrednio po pobraniu zostać umieszczony w 10-proc. wodnym roztworze zbuforowanej formaliny (pH 7,2–7,4). Biopaty należy starannie rozłożyć na płaskiej powierzchni, jak na przykład fragment bibuły filtracyjnej, lub unieruchomić między cienkimi płaskimi fragmentami gąbki. Biopaty z różnych okolic prostaty muszą być nadsyłane w osobnych naczyniach, co musi zostać opisane w skierowaniu. Opcjonalnie można oznaczyć tuszem koniec dotorebkowy.

Uzyskany materiał operacyjny powinien zostać przesłany do badania w całości, bez rozcinania. Jako utrwalacz należy stosować 10-proc. wodny roztwór zbuforowanej formaliny (pH 7,2–7,4) w objętości 10-krotnie przewyższającej objętość materiału. Utrwalenie powinno przebiegać w temperaturze pokojowej. Wielkość naczynia musi być dostosowana do rozmiaru materiału, aby uniknąć jego zniekształcenia. W wypadku uszkodzenia powierzchni materiału w trakcie zabiegu miejsce uszkodzenia powinno zostać oznaczone przez chirurga. Materiał w utrwalaczu należy dostarczyć do pracowni patomorfologii w najkrótszym możliwym terminie [9, 10].

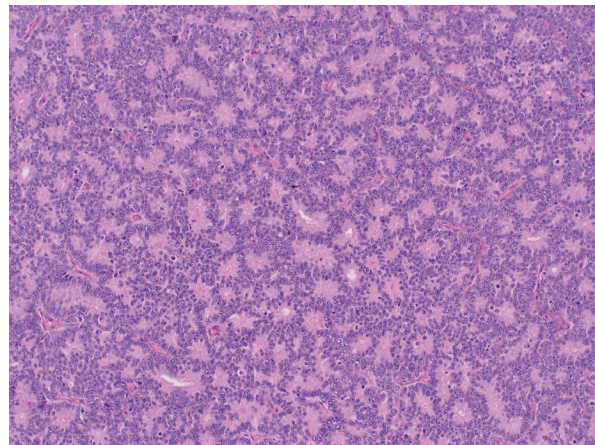
Klasyfikacja histologiczna

Pierwotny rak gruczołu krokowego to w ogromnej większości przypadków rak gruczołowy o różnicowaniu zrazikowym. Nowotwory te mogą przyjmować szereg postaci histologicznych, co znajduje zastosowanie w ocenie stopnia zróżnicowania. Oprócz tego, rak gruczołu krokowego może przyjmować wiele rzadkich wariantów morfologicznych (jak rak zanikowy, rzekomorozrostowy, drobnotorbielowaty, śluzotwórczy i wiele innych), których znaczenie polega głównie na konieczności histologicznego odróżnienia od zmian nienowotworowych. Inne, rzadsze typy to raki przewodowe, złożone z większych gruczołów, raki bazaloidne, raki płaskonabłonkowe i z nabłonka dróg moczowych. W części przypadków współwystępują one z gruczolakorakiem zrazikowym. Pierwotne nowotwory innych typów, jak neuroendokryne czy mezenchymalne, stwierdzane są sporadycznie [13–16].

W wypadku, kiedy nie jest możliwe ustalenie charakteru zmiany na podstawie samej morfologii, stosowane są odczyny immunohistochemiczne. W wypadku raka prostaty stosuje się wykrywanie obecności warstwy komórek podstawnych (odczyny przeciwko cytokeratynom o wysokiej masie cząsteczkowej oraz p63), co przemawia przeciwko rozpoznaniu naciekającego raka (ryc. 1), oraz markery obecne głównie w gruczołach nowotworowych [głównie *α-methylacyl-CoA racemase* (AMACR)] (ryc. 2). Wyniki odczynów są znaczną pomocą w rozpoznaniu, jednak mogą prowadzić do błędnych wniosków i ich interpretacja wymaga wzięcia pod uwagę kontekstu mor-



Rycina 1. Odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem 34βE12, skierowanym przeciwko cytokeratynom o wysokiej masie cząsteczkowej i znakującym komórki podstawne. Po lewej nienowotworowe gruczoły z ciągłą warstwą dodatnich komórek, po lewej utkanie raka całkowicie ujemne. Immunohistochemia, 100 ×



Rycina 2. Odczyn immunohistochemiczny w kierunku *α-methylacyl-CoA racemase*. Wyraźna reakcja barwna w nowotworowych gruczołach. Immunohistochemia, 100 ×

fologicznego. W wypadku, kiedy obraz morfologiczny oraz odczyny immunohistochemiczne nie umożliwiają ustalenia jednoznacznego rozpoznania, patomorfolog stawia rozpoznanie atypowego rozrostu drobnych gruczołów (ASAP, *atypical small acinar proliferation*) [17, 18].

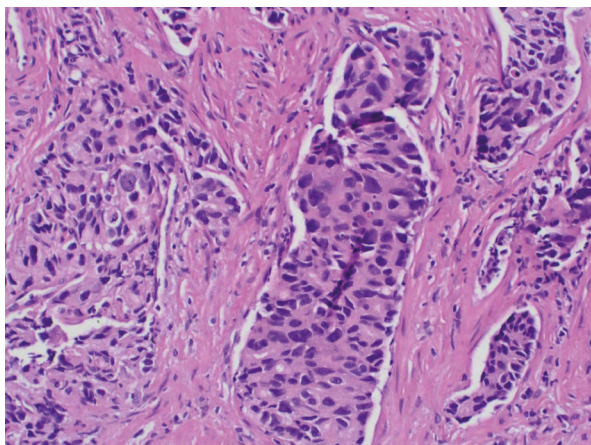
Patomorfologiczna klasyfikacja zaawansowania oraz zróżnicowania raka prostaty

System klasyfikacji pTNM dla raka prostaty jest nietypowy, a ponadto występują różnice między rekomendacjami opublikowanymi przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) i *Union for International Cancer Control* (UICC). System powinien być stosowany jedynie do materiału z radykalnej prostatektomii (RP) [12, 19]:

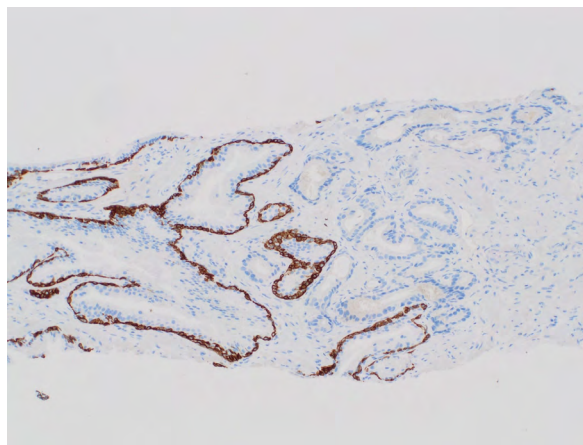
Tabela 2. Klasyfikacja stopni zróżnicowania raka gruczołu krokowego

Opis	Zmodyfikowany system Gleasona	System ISUP/ /Grade Group
Wyłącznie dobrze wyodrębnione gruczoły (ryc. 3)	3 + 3 = 6	1
Głównie (> 50%*) dobrze wyodrębnione gruczoły, z domieszką struktur sitowatych (ryc. 4), zlewających się gruczołów, układów glomeruloidnych lub źle uformowanych gruczołów	3 + 4 = 7	2
Głównie (> 50%*) struktury sitowate, zlewające się gruczoły, układy glomeruloidne lub źle uformowane gruczoły, z domieszką dobrze wyodrębnionych gruczołów	4 + 3 = 7	3
Wyłącznie struktury sitowate, zlewające się gruczoły, układy glomeruloidne lub źle uformowane gruczoły	4 + 4 = 8	4
Głównie (> 50%) dobrze wyodrębnione gruczoły, z domieszką utkania niskozróżnicowanego: pojedynczych komórek, układów litych, ognisk z martwicą typu czopowatego	3 + 5 = 8	
Głównie (> 50%) utkanie niskozróżnicowane: pojedyncze komórki, układy lite, ogniska z martwicą typu czopowatego z domieszką dobrze wyodrębnionych gruczołów	5 + 3 = 8	
Utkanie niskozróżnicowane: pojedyncze komórki, układy lite (ryc. 5), ogniska z martwicą typu czopowatego	4 + 5 = 9 5 + 4 = 9 5 + 5 = 10	5

* Należy określić odsetek składnika niżej zróżnicowanego (*Gleason pattern 4*)



Rycina 3. Wysokozróżnicowany rak złożony z dobrze wyodrębnionych gruczołów. Hematoksylina-eozyna, 100 ×



Rycina 4. Utkanie typu sitowatego (*cribriform*) złożone z gruczołów stykających się bezpośrednio ze sobą, nieoddzielonych podścieliskiem. Hematoksylina-eozyna, 200 ×

- pT1 — nie stosuje się;
- pT2 — rak ograniczony do stercza;
- W systemie UICC:
 - pT2a — rak zajmuje mniej niż 1/2 jednego płata;
 - pT2a — rak jednostronny, zajmuje co najmniej 1/2 jednego płata;
 - pT2c — rak zajmuje oba płaty;
- pT3a — rak nacieka tkanki okołosterczowe;
- pT3b — rak nacieka pęcherzyki nasienne;
- pT4 — rak nacieka inne narządy.

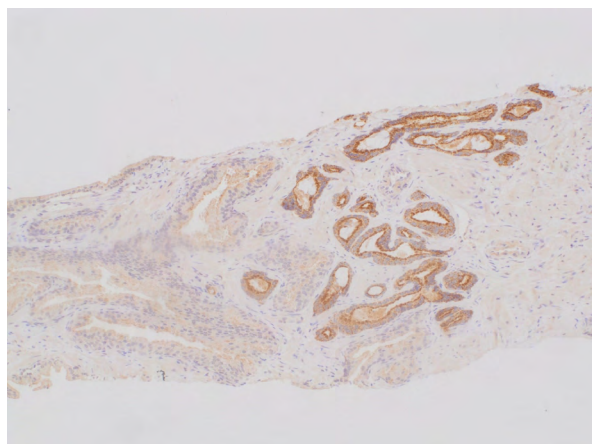
Stopień zróżnicowania raka określa się wyłącznie na podstawie architektury nowotworu ocenianej pod niewielkim powiększeniem. Tradycyjny podział opiera się na opublikowanym przez Gleasona systemie, który

był wielokrotnie modyfikowany [14–16]. Ponadto opublikowano ostatnio nowy system klasyfikacyjny oparty na zbliżonych kryteriach (*ISUP grade, grade groups*). Rekomendacje opublikowane przez ISUP i GUSP różnią się w szczegółach, dlatego w rozpoznaniu powinno określić się, z której wersji zaleceń korzystano (tab. 2).

Informacje, które powinny być zawarte w rozpoznaniu histopatologicznym

Materiał biopsyjny:

- Typ histologiczny nowotworu. Dla każdego wycinka lub co najmniej dla każdej okolicy pobrania:



Rycina 5. Niskozróżnicowany rak rosnący w sposób lity. Hematoksylina-eozyna, 400 ×

- stopień zróżnicowania;
- długość biopsji i rozległość nacieku nowotworu w milimetrach i/lub w procentach.
- Naciekanie przez nowotwór naczyń krwionośnych i gałązek nerwowych.
- Obecność raka śródprzewodowego, zmian typu PIN-HG (*prostatic intraepithelial neoplasia — high-grade*).
- Materiał operacyjny:
- Opis makroskopowy preparatu z wymiarami i wagą.
- Typ histologiczny nowotworu.
- Stopień zróżnicowania.
- Odsetek raka o niskim stopniu zróżnicowania.
- Stopień zaawansowania pTNM według AJCC lub UICC (wyd. 8); ze względu na istniejące różnice konieczne jest określenie stosowanego systemu.
- Stan marginesów cięcia operacyjnego; jeżeli nacieki nowotworu znajduje się w linii cięcia, lokalizacja i rozległość dodatniego marginesu.
- Jeżeli nowotwór przechodzi poza obręb stercza, lokalizacja i rozległość szerzenia się poza prostatę.
- Naciekanie przez nowotwór naczyń krwionośnych i gałązek nerwowych.
- Obecność raka śródprzewodowego, zmian typu PIN-HG.

Diagnostyka obrazowa

Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, *transrectal ultrasonography*)

Rak stercza (PC, *prostate cancer*) zwykle (60–70%) widoczny jest jako ognisko hipoechogeniczne w strefie obwodowej, jednak w 25–40% normoechogeniczne, co uniemożliwia rozpoznanie, rzadko hiperechogeniczne, mogące odpowiadać drobnym zwapnieniom/złogom krystalicznym w obrębie tkanki nowotworowej. Małe

guzy zwykle są hipoechogeniczne, natomiast większe o mieszanej strukturze.

Ultrasonografia przezodbytnicza nie jest wiarygodną metodą wykrywania PC [20]. Prócz niewystarczającej czułości, TRUS ma niską specyficzność — jedynie około 1/3 ognisk hipoechogenicznych to PC, a pozostałe 2/3 to ogniska zapalne, strefy łagodnego przerostu (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) lub tkanka prawidłowa. Trafność TRUS w ocenie miejscowego zaawansowania jest znacznie ograniczona — aż 60% przypadków PC zweryfikowanych pooperacyjnie jako pT3 jest w wyjściowym TRUS oceniana jako guzy nieprzekraczające torebki.

Metoda ta powinna być traktowana przede wszystkim jako narzędzie kontroli biopsji systematycznej, ewentualnie biopsji celowanej, w tym po fuzji obrazów TRUS z obrazami rezonansu magnetycznego (MR).

W TRUS możliwa jest dość dokładna ocena objętości stercza, z obliczeniem gęstości PSA (PSAD, *prostate specific antigen density*).

Technika ta używana jest też podczas terapii PC, w tym do monitorowania implantacji materiału promieniotwórczego w trakcie brachyterapii czy też nadzorowania terapii ogniskowej PC.

Metoda może być uzupełniona o badanie dopplerowskie, jednak również wtedy ma ograniczoną specyficzność.

Pomimo istotnych ograniczeń badanie TRUS jest wciąż szeroko stosowane, głównie ze względu na dostępność i niski koszt.

Rezonans magnetyczny (MR)

W ostatnich latach nastąpił ogromny wzrost znaczenia badania MR w diagnostyce i terapii PC, w szczególności w wyniku wprowadzenia tak zwanego wieloparametrycznego badania MR (mpMRI, *multiparametric magnetic resonance imaging*), w którym oprócz oceny morfologicznej, stosowane są techniki czynnościowe MR: obrazowanie dyfuzyjne MR (DWI, *diffusion weighted imaging*) oraz dynamiczne badanie MR po wzmocnieniu kontrastowym (DCE, *dynamic contrast-enhanced MRI*) [21–23]. W przeszłości w mpMRI wykorzystywano też spektroskopię protonową MR (MRS, 1HMRS, *1H magnetic resonance spectroscopy*) z oceną zaburzeń metabolizmu cytrynianów (Cit) i choliny (Cho), jednak z powodu wysokiego kosztu i niewystarczającej jakości widma u części pacjentów, obecnie metoda ta w praktyce nie jest używana klinicznie.

W MR morfologicznym wykorzystuje się:

- sekwencje T2-zależne obejmujące obrazowanie stercza w płaszczyznach poprzecznych, czołowych i strzałkowych. Rak prostaty zlokalizowany w strefie obwodowej typowo uwidacznia się jako ograniczone jednorodnie ognisko/masa o niskim sygnale, na tle hiperintensywnej strefy obwodowej. Z kolei lokalizacja PC w strefie przejściowej uwidacznia się jako ognisko soczewkowate lub jako ognisko jednorodnie

bez wyraźnego ograniczenia, o umiarkowanie niskim sygnale, zwykle w przedniej części stercza;

— sekwencje T1-zależne, w płaszczyznach poprzecznych, obejmujące zarówno sam stercz, jak i całą miednicę — w gruczole krokowym możliwa jest ocena ewentualnych hiperintensywnych ognisk krwawienia po biopsji, natomiast w miednicy powiększonych węzłów chłonnych lub ognisk przebudowy struktury kostnej, wymagających dalszej weryfikacji.

W DWI stwierdza się znaczne ograniczenie dyfuzji w ognisku raka, ponieważ prawidłowa tkanka zastąpiona jest przez tkankę nowotworową składającą się z komórek nabłonkowych wysokiej gęstości i z obfitego podścieliska — przedstawia się to jako wysoka intensywność sygnału na obrazach DWI zależnych od dyfuzji przy wysokiej wartości współczynnika b oraz jako niska intensywność sygnału na mapach ADC pozornego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*). W DWI stosowana jest ocena jakościowa (na podstawie analizy intensywności sygnału na obrazach DWI i mapach ADC) lub ilościowa (na podstawie obliczanych wartości ADC). Stwierdzono przy tym zależność między stopniem obniżenia ADC a wzrostem stopnia złośliwości histologicznej nowotworu, co pozwala na wstępną ocenę agresywności PC już w badaniu obrazowym. Obrazowanie dyfuzyjne cechuje się jednak obniżoną trafnością oceny w strefie przejściowej, szczególnie w łagodnym przerzucie, ponieważ łagodne guzki BPH mogą również wykazywać restrykcję dyfuzji.

W DCE w ognisku raka wzmocnienie jest silniejsze, pojawia się szybciej i po osiągnięciu maksimum widoczne jest wypłukiwanie środka kontrastowego (*wash-out*), wywołane neoangiogenezą w tkance nowotworowej.

W DCE stosowana jest ocena jakościowa (analiza obecności ogniskowego wzmocnienia, ewentualnie kształtu krzywej wzmocnienia) lub ilościowa (na podstawie obliczanych parametrów określających charakter wzmocnienia). W DCE, w odróżnieniu od DWI, stopień i charakter unaczynienia tkanki nowotworowej nie jest istotnie zależny od stopnia złośliwości histopatologicznej. Obrazowanie dynamiczne cechuje się znacznie obniżoną trafnością oceny w strefie przejściowej, szczególnie w łagodnym przerzucie — łagodne guzki BPH mogą ulegać silnemu wzmocnieniu.

W ostatnich latach nastąpiła stopniowa utrata znaczenia DCE na rzecz DWI. W szczególności pojawiły się propozycje tak zwanego dwuparametrycznego badania MR stercza (*bp-MRI*, *bi-parametric MRI*) obejmującego jedynie MR morfologiczne i DWI. Jego potencjalne zalety to: eliminacja ryzyka związanego ze środkiem kontrastowym, obniżenie kosztów i skrócenie badania, natomiast wada to wzrost niepewności diagnostycznej [24].

Obrazowanie dynamiczne jest jednak niezbędne u pacjentów po terapii i może mieć kluczowe znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania oraz pełnić rolę „sieci bezpieczeństwa” (*safety net*) przy suboptymalnej jakości obrazów DWI.

Skala PI-RADS

Standard *Prostate Imaging — Reporting and Data System* (PI-RADS), aktualnie w wersji 2.1, definiuje cechy zmian ogniskowych w mpMRI (obejmującym obrazowanie morfologiczne, DWI i DCE), pozwalające na określenie ryzyka obecności klinicznie istotnego PC, w skali od 1 do 5.

Ryzyko obecności klinicznie istotnego raka prostaty według PI-RADS [25]:

1. bardzo niskie;
2. niskie;
3. pośrednie;
4. wysokie;
5. bardzo wysokie.

Ponadto standard ten między innymi określa cechy charakterystyczne dla szerzenia się poza torebkę — ECE (*extracapsular extension*), zajęcia pęcherzyków nasiennych — SVI (*seminal vesicle invasion*) oraz podaje minimalne wymagania techniczne protokołu badania (w tym rekomenduje stosowanie skanerów MR 3T (3-teslowych), a także proponuje schemat opisu mpMRI.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) przy wykonywaniu i ocenie mpMRI powinno się stosować wytyczne PI-RADS, natomiast nie należy używać mpMRI jako wstępnej metody przesiewowej [26].

Aktualnie prowadzone są badania nad przydatnością MR całego ciała (*whole-body MR*) u pacjentów ze wznową biochemiczną po prostatektomii lub radioterapii, w celu poszukiwania przerzutów kostnych i węzłowych. Badanie MR całego ciała, pozwalające na ocenę szpiku kostnego, cechuje się wyższą czułością niż PET-TK (pozytonowa tomografia emisyjna, *positron emission tomography* w połączeniu z tomografią komputerową) z choliną i scyntygrafia kości w detekcji przerzutów kostnych, jednak PET-TK ma wyższą specyficzność [27].

Badanie MR może być również stosowane do dokładnej oceny struktur wewnątrzkanałowych (rdzeń kręgowy) w razie przerzutów do kręgosłupa ze złamaniami patologicznymi i penetracją dokanałową mas nowotworowych skutkującą powikłaniami neurologicznymi.

W MR wykorzystywany jest dożylny środek kontrastowy zawierający gadolin — przeciwwskazany w razie znacznej niewydolności nerek, ze względu na ryzyko rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego! Ponadto elementy ferromagnetyczne w ciele pacjenta oraz rozruszniki itd. są przeciwwskazaniem do MR.

Tomografia komputerowa (TK)

Tomografia komputerowa cechuje się bardzo ograniczonymi możliwościami uwidocznienia ogniska PC, niewykazującego ECE — często zmiana nie wyodrębnia się, ewentualnie obecne jest jedynie ogniskowe, silne lub umiarkowane wzmocnienie kontrastowe. W TK brak jest również możliwości dokładnego rozróżnienia

strefy obwodowej i przejściowej, a także precyzyjnej oceny obrysu stercza.

Tomografia komputerowa to badanie standardowo stosowane do oceny obecności przerzutów węzłowych, jednakże ze względu na kryterium oparte jedynie na wielkości węzła (wielkość w osi krótkiej > 8 mm w miednicy i > 10 mm w pozostałych lokalizacjach), trafność tej metody jest ograniczona — w niepowiększonych węzłach mogą być obecne ogniska przerzutowe, a węzły mogą być powiększone odczynowo bez ognisk przerzutowych [28, 29].

Tomografię komputerową wykorzystuje się natomiast rutynowo do oceny ognisk przerzutowych w tkankach miękkich, w tym w narządach jamy brzusznej i miednicy (zwykle ogniska hipodensyjne), a także w płucach (zmiany guzkowe). Ocena odpowiedzi na terapię jest prowadzona zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)* [30].

Ogniska przerzutowe raka gruczołu krokowego w układzie kostnym w większości są widoczne w TK jako ogniska sklerotyczne, jednak trafność oceny jest ograniczona. Metoda ta ma również zastosowanie w weryfikacji charakteru niektórych ognisk zwiększonego wychwytu w scyntygrafii, których przyczyną okazują się zmiany zwyrodnieniowe lub ogniska zapalne — jednak ogniska osteosklerotyczne w TK to nie zawsze przerzuty, ale również zmiany łagodne, jak wysepki sklerotyczne, kostniaki, sklerotyzacja zwyrodnieniowa. Z drugiej strony, możliwy jest brak uwidocznienia w TK przerzutów stwierdzonych w scyntygrafii. Tomografia komputerowa jest bardzo przydatna w szybkiej diagnostyce złamań patologicznych i penetracji dokanałowej mas nowotworowych z uciskiem rdzenia kręgowego.

W TK wykorzystywany jest dożylny jodowy środek kontrastowy — ale u części pacjentów występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Scyntygrafia

Scyntygrafia kośćca z wykorzystaniem dwufosforianu technetu ^{99m}Tc pozostaje podstawową metodą diagnostyki przerzutów kostnych PC. Ognisko przerzutowe widoczne jest jako miejsce zwiększonego wychwytu, odpowiadające reakcji osteoblastycznej na obecność nowotworu, znacznie rzadziej jako ognisko obniżonego wychwytu, przy masywnej destrukcji kostnej.

Mimo wysokiej czułości scyntygrafia ma ograniczoną specyficzność — przyczyną niektórych ognisk są zmiany zwyrodnieniowe lub zapalne. Poprawę trafności można uzyskać poprzez wykonywanie badań nie w klasycznej technice planarnej, ale jako *single-photon emission computed tomography (SPECT)*, umożliwiającej uzyskanie poprzecznych przekrojów z lokalizacją ognisk wychwytu i z ewentualną fuzją obrazów SPECT i TK [27].

W scyntygrafii możliwy jest efekt czasowego wzrostu wychwytu w lokalizacji przerzutu kostnego po rozpoczęciu hormonoterapii (HT) czy lokalnej radioterapii (*flare phenomenon*), ze szczytem około 6. tygodnia od rozpoczęcia leczenia (wzrost metabolizmu kostnego w przebiegu leczenia).

PET/TK

Najczęściej stosowana w PET deoksyglukoza znakowana izotopem ^{18}F — FDG, nie nadaje się do diagnostyki PC, z powodu ograniczonej czułości (relatywnie niższy niż w przypadku innych nowotworów metabolizm komórek raka prostaty) i specyficzności (zwiększony metabolizm również w BPH). Z tego powodu wykorzystywane są inne markery, z których najważniejsze to *prostate-specific membrane antigen (PSMA)* znakowany ^{68}Ga lub ^{18}F [31], flucyklowina znakowana ^{18}F oraz cholina znakowana ^{11}C lub ^{18}F .

Ultrasonografia jamy brzusznej i miednicy

Typowe badanie USG jamy brzusznej i miednicy sondą przez powłoki ma bardzo ograniczone zastosowanie u pacjentów z PC — może być jednak stosowane jako metoda wstępnej oceny wielkości stercza, stopnia zalegania moczu w pęcherzu, obecności przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych i narządach jamy brzusznej, czy też do kontroli powikłań.

Radiografia

Konwencjonalne badanie rentgenowskie (RTG) struktur kostnych i klatki piersiowej może być stosowane jako metoda wstępnej oceny ognisk przerzutowych, jednak diagnostyka powinna być następnie kontynuowana za pomocą bardziej zaawansowanych technik.

Biopsja pod kontrolą obrazowania

Powszechnie stosowaną metodą kontroli biopsji celowanej jest TRUS, jednak przy uwidocznieniu zmiany w MR problemem może być uzyskanie materiału z właściwej lokalizacji, szczególnie przy braku uwidocznienia odpowiednika w TRUS.

Najlepszym rozwiązaniem jest biopsja wykonywana bezpośrednio pod kontrolą MR, co wymaga jednak zastosowania specjalistycznego systemu do pracy w wysokim polu magnetycznym — zaleca się tu dostęp przezrektalny, a także przezkroczyowy i przezpośladkowy. W ośrodkach niedysponujących takimi systemami możliwe jest wykorzystanie fuzji obrazów MR i TRUS — lokalizacja ogniska podejrzanego, określona w MR, nakładana jest wtedy na obraz TRUS podczas monitorowania biopsji. Ze względu na możliwą

zmianę kształtu stercza, dostępne systemy umożliwiają dopasowanie obrazów MR i TRUS, co istotnie zwiększa dokładność biopsji.

Wykorzystywane są również eksperymentalne systemy biopsji pod kontrolą MR, wykonywanej przez robota, po uprzednim zaplanowaniu przez operatora.

Rekomendacje

- Nie należy używać mpMRI jako wyjściowego badania przesiewowego w kierunku raka gruczołu krokowego (bez wcześniejszego badania klinicznego/oceny PSA) (II, A).
- Należy wykonywać i oceniać mpMRI zgodnie z PI-RADS (II, A).
- U pacjentów z podejrzeniem raka gruczołu krokowego bez uprzednich biopsji, należy używać mpMRI, a następnie przy PI-RADS ≥ 3 należy wykonywać biopsję celowaną i systematyczną (II, A), natomiast przy PI-RADS < 3 i niskim klinicznym ryzyku raka nie należy wykonywać biopsji, a decyzja powinna być podjęta wspólnie z pacjentem (II, B).
- U pacjentów z utrzymującym się podejrzeniem raka gruczołu krokowego i brakiem potwierdzenia w uprzednich biopsjach należy wykonywać mpMRI, a następnie przy PI-RADS ≥ 3 należy przeprowadzić tylko biopsję celowaną (II, B), natomiast przy PI-RADS < 3 , ale wysokim klinicznym ryzyku raka — biopsję systematyczną; decyzja powinna być podjęta wspólnie z pacjentem (II, A).
- W celu oceny miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego należy wykonywać mpMRI przed biopsją (II, B).
- U pacjentów z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego niskiego ryzyka nie należy używać dodatkowych metod obrazowania do oceny zaawansowania (II, A).
- U pacjentów z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego średniego ryzyka i przeważającym utkaniem ISUP 3 należy wykonać badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz scyntyografię kości, w celu oceny ewentualnego rozsiewu (II, B).
- U pacjentów z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka należy wykonać badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz scyntyografię kości w celu oceny ewentualnego rozsiewu (II, A).
- U każdego pacjenta z objawami klinicznymi ze strony układu kostnego należy wykonać scyntyografię kości (II, A).
- U pacjentów z przetrwałym po prostatektomii PSA $> 0,2$ ng/ml należy wykonywać PET/TK z PSMA, jeżeli rezultat wpłynie na decyzję o terapii (II, B).
- U pacjentów ze wznową biochemiczną po prostatektomii należy wykonywać PET-TK z PSMA, jeżeli PSA $> 0,2$ ng/ml, natomiast jeżeli PET-TK z PSMA

jest niedostępne, a PSA > 1 ng/ml — PET-TK z flucyklowiną lub z choliną, jeżeli rezultat wpłynie na decyzję o terapii (II, B).

- U pacjentów ze wznową biochemiczną po radioterapii należy wykonywać mpMRI w celu lokalizacji nieprawidłowych obszarów w sterczu i określenia ognisk do biopsji (II, B), jak też PET/TK z PSMA, jeżeli dostępne, lub z flucyklowiną lub z choliną (II, A), u pacjentów kwalifikujących się do terapii ratującej.
- U pacjentów podczas terapii raka gruczołu krokowego z rozsiewem ocenę odpowiedzi na terapię ognisk przerzutowych w tkankach miękkich należy prowadzić w TK jamy brzusznej, miednicy, klatki piersiowej, ewentualnie innych lokalizacjach (mózgowie), zgodnie z kryteriami RECIST, natomiast w razie trudności diagnostycznych w TK lub przeciwskazań do TK z dożylnym jodowym środkiem kontrastowym — w MR jamy brzusznej, miednicy, ewentualnie innych lokalizacjach (II, A).
- U pacjentów podczas terapii raka gruczołu krokowego z rozsiewem ocenę odpowiedzi na terapię ognisk w układzie kostnym należy prowadzić w scyntygrafii kości, zgodnie z kryteriami *Prostate Cancer Working Group 2, 3* (PCWG) (II, A).

Diagnostyka molekularna chorych na raka gruczołu krokowego

Badania przeprowadzone w grupie chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC, *metastatic castration-resistant prostate cancer*) wykazały relatywnie częstą obecność mutacji w genach *TP53*, *AR*, *RBI*, *PTEN* oraz genach kodujących białka biorące udział w naprawie uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej (HRR, *homologous recombination repair*). W komórkach raka prostaty patogene i prawdopodobnie patogene warianty genetyczne wykryto do tej pory w genach: *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *FANCA*, *FANCL*, *GEN1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *NBN*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* oraz *RAD54L* [32–35]. Wyniki ostatnich badań wykazały, że aż u 20–30% pacjentów z mCRPC można stwierdzić obecność mutacji w genach HRR. Warianty te mogłyby pełnić rolę biomarkerów odpowiedzi na inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP, *poly-ADP-ribose polymerase*) [32, 33, 35, 36].

Dlatego też, zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCCN u chorych na mCRPC zaleca się wykonanie w tkance nowotworowej badań mających na celu wykrycie mutacji w genach HRR oraz należy rozważyć przeprowadzenie oceny niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) lub zaburzeń naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA

(dMMR, *deficient mismatch repair*) [37]. Uzyskane informacje mogą zostać wykorzystane w procesie kwalifikacji pacjentów do leczenia z wykorzystaniem inhibitorów PARP, inhibitorów punktów kontrolnych oraz poradnictwa genetycznego. Należy pamiętać, że pacjentów z podejrzeniem obecności mutacji germinalnej lub z wyraźnie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku występowania nowotworów złośliwych należy skierować do poradni genetycznej, gdzie powinny zostać wykonane badania mające na celu potwierdzenie lub wykrycie mutacji germinalnej w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* oraz *PMS2*.

Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała inhibitor PARP (olaparyb) do stosowania w monoterapii u chorych na mCRPC, u których stwierdzono obecność germinalnych lub somatycznych mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. Zatem zarówno prawidłowa identyfikacja, jak i klasyfikacja wariantów w tych genach jest niezmiernie istotna w procesie planowania leczenia w tej grupie chorych. Ponadto, wykrycie mutacji germinalnej w genach *BRCA1/2* umożliwia wdrożenie działań prewencyjnych polegających na objęciu członków rodziny pacjenta poradnictwem genetycznym, zidentyfikowaniu nosicieli mutacji germinalnych czy włączeniu wybranych osób do odpowiednich programów badań przesiewowych.

Materiał do badań

Ze względu na konieczność identyfikacji zarówno germinalnych, jak i somatycznych wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, do diagnostyki molekularnej chorych na mCRPC należy preferencyjnie wykorzystywać materiał tkankowy utrwalony w formalinie, zatopiony w parafinie [34, 35]. Mutacje w genach *BRCA1/2* są germinalne bądź — w przypadku wariantów somatycznych — pojawiają się na wczesnym etapie procesu nowotworzenia, przed powstaniem przerzutów [38–41]. Dlatego też, do celów diagnostycznych można użyć dowolnego materiału tkankowego, próbek archiwalnych pobranych z ogniska pierwotnego lub przerzutu [42]. Zaleca się jednak wykorzystanie materiału tkankowego nie starszego niż 7 lat oraz nie pochodzącego z przerzutów do kości [43].

Przed rozpoczęciem badań molekularnych konieczne jest przeprowadzenie oceny patomorfologicznej mającej na celu wybór optymalnej próbki [34, 37, 44]. Materiał tkankowy złej jakości, w niewystarczającej ilości lub o zbyt małej liczbie komórek nowotworowych może być przyczyną uzyskania niediagnostycznych lub fałszywie negatywnych wyników badań molekularnych [44]. Wymagany, minimalny odsetek komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowymi będzie zależeć od metody genotypowania. Wykazano, że w przypadku sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS,

next-generation sequencing), wykorzystanie materiału zawierającego mniej niż 10% komórek nowotworowych może prowadzić do uzyskania fałszywie ujemnych wyników [44, 45]. Zatem w próbkach o niskiej zawartości komórek nowotworowych, przed przystąpieniem do izolacji DNA, konieczne może być przeprowadzenie makro- lub mikrodysekcji [44].

U pacjentów, u których nie można pozyskać materiału tkankowego, wskazane jest przeprowadzenie badań molekularnych pozwalających na wykrycie wariantów germinalnych w genach *BRCA1/2* [44]. Do badań tych wykorzystuje się DNA wyizolowany z krwi żyłnej pobranej na wersenian dwusodowy (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*). Należy pamiętać, że takie badanie nie pozwala na identyfikację wariantów somatycznych, tym samym zmniejsza prawdopodobieństwo wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2* [33–35].

Do identyfikacji wariantów, zarówno somatycznych, jak i germinalnych, w genach *BRCA1/2* można również wykorzystać krążące nowotworowe DNA (ctDNA, *circulating tumour DNA*) [44]. W tym przypadku konieczne jest użycie przeznaczonych do tego próbek, do których pobierana jest krew obwodowa pacjenta oraz bezwzględne przestrzeganie instrukcji dotyczących pobierania, transportu i późniejszej preparatyki pobranego materiału. Obecnie ten rodzaj analiz nie jest powszechnie wykorzystywany do wykrywania mutacji w genach *BRCA1/2* ze względu na wymagającą preparatykę oraz ograniczenia dotyczące możliwości jego finansowania.

Analiza genów *BRCA1/2*

Diagnostyka molekularna pacjentów z rakiem gruczołu krokowego powinna być prowadzona w certyfikowanych medycznych laboratoriach diagnostycznych lub pracowniach molekularnych zakładów patomorfologii. Jednostki te powinny mieć wykwalifikowany personel, udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu analiz molekularnych z wykorzystaniem archiwalnego materiału tkankowego i zaawansowanych technik biologii molekularnej oraz interpretacji uzyskanych wyników, a także uczestniczyć w zewnątrzlaboratoryjnych kontrolach jakości dotyczących nie tylko stosowanej metodyki, ale też klasyfikacji wariantów genetycznych.

Coraz częściej badania molekularne mające na celu identyfikację wariantów germinalnych i somatycznych w genach *BRCA1/2* wykonuje się przy użyciu techniki sekwencjonowania kolejnej generacji. Jest to zgodne z najnowszymi wytycznymi ESMO, w których wskazano tę metodę jako preferowane narzędzie do diagnostyki molekularnej nie tylko chorych na raka gruczołu krokowego, ale również raka jajnika, płuc czy dróg żółciowych [46].

Mimo że badania diagnostyczne z użyciem techniki NGS stają się coraz bardziej powszechne, należy pamiętać o możliwych problemach i ograniczeniach

związanych z wykorzystywaniem tej metody. Niekiedy stosowane testy NGS nie pozwalają na identyfikację dużych rearanżacji czy uzyskanie odpowiedniego pokrycia dla całej sekwencji kodującej genów *BRCA1/2* [44, 45]. Ponadto problematyczna może być analiza archiwalnego materiału tkankowego, gdzie duży wpływ na wyniki badań molekularnych ma nie tylko preparatyka laboratoryjna (stosowane odczynniki czy rozwiązania bioinformatyczne), ale też czynniki przedlaboratoryjne, takie jak ograniczona ilość materiału biopsyjnego, sposób i czas utrwalania materiału tkankowego, zbyt mała zawartość komórek nowotworowych w preparacie [44, 45]. Wyniki badań klinicznych, w których do analiz molekularnych wykorzystano tkankę guza pochodzącą od chorych na mCRPC, wykazały, że negatywny wpływ tych czynników na efektywność diagnostyczną jest bardzo duży. Odsetek badań, dla których nie uzyskano wyniku diagnostycznego, wynosił aż 30–40% [32, 36, 47, 48]. Jednak niezależnie od aspektów przedlaboratoryjnych testy diagnostyczne wykorzystywane przez laboratorium powinny spełniać wymagania norm ISO15189, aby zapewnić wysoką jakość realizowanych analiz [43].

Należy pamiętać, że wykorzystanie do badań molekularnych materiału tkankowego umożliwia wykrycie zarówno wariantów germinalnych, jak i somatycznych w badanych genach, jednak nie pozwala na ich rozróżnienie. Dlatego też w celu określenia, czy dany wariant genetyczny jest germinalny czy też somatyczny, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowej analizy z wykorzystaniem tkanki prawidłowej, np. krwi obwodowej pacjenta. Wykonanie takiego badania powinno być standardowym postępowaniem diagnostycznym, gdyż — jak już wspomniano — wykrycie wariantu germinalnego w genach *BRCA1/2* pozwala na objęcie opieką nie tylko pacjenta, ale również członków jego rodziny [43, 44].

Raportowanie i klasyfikacja wariantów genetycznych

Na potrzeby teranostyczne, w ramach kwalifikacji pacjentów z mCRPC do ewentualnego leczenia z inhibitorem PARP, wynik badania molekularnego powinien zawierać informacje tylko o wykrytych wariantach patogennych lub prawdopodobnie patogennych. Nie zaleca się raportowania wariantów o nieokreślonym znaczeniu klinicznym (VUS, *variants of uncertain significance*). Aczkolwiek, zgodnie z zasadami obowiązującymi w niektórych laboratoriach, taka informacja może zostać umieszczona w raporcie. Wówczas informacje dotyczące VUS powinny być przedstawione poza główną częścią raportu, co pozwoli na uniknięcie ewentualnych pomyłek i prawidłową kwalifikację pacjentów do odpowiedniego leczenia.

Zidentyfikowane warianty genów *BRCA1/2* należy zapisywać zgodnie z wytycznymi *Human Genome*

Variation Society [49]. Warianty należy klasyfikować według wytycznych ACMG, odpowiednio dla wariantów germinalnych [50] i somatycznych [51]. Informacje potwierdzające stosowanie odpowiedniej nomenklatury oraz klasyfikacji wariantów powinny być bezwzględnie umieszczone na wyniku. Zawarte w raporcie dowody potwierdzające klasyfikację powinny być przedstawione w jasny i zrozumiały sposób oraz zawierać cytowanie publikacji mających wpływ na klasyfikację wariantu. Powinno się również stosować pełne nazwy poszczególnych klas wariantów genetycznych, np. „prawdopodobnie patogenne”, a nie numer kategorii (np. „klasa 4”).

Kryteria kwalifikacji pacjentów do diagnostyki mającej na celu identyfikację wariantów germinalnych

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami NCCN [37] przeprowadzenie badań molekularnych, mających na celu identyfikację wariantów germinalnych, zalecane jest u mężczyzn z:

- rakiem gruczołu krokowego, zaawansowanym miejscowo lub z przerzutami odległymi oraz u chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do stercza z grup bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka;
- rakiem piersi;
- pozytywnym wywiadem rodzinnym i/lub określonym pochodzeniu etnicznym:
 - ≥ 1 krewny I, II lub III stopnia, u którego stwierdzono:
 - raka piersi u kobiet w wieku ≤ 50 lat;
 - raka jelita grubego lub endometrium w wieku ≤ 50 lat;
 - raka piersi u mężczyzn w każdym wieku;
 - raka jajnika w każdym wieku;
 - raka trzustki w każdym wieku;
 - raka gruczołu krokowego z przerzutami, zaawansowanego miejscowo; raka gruczołu krokowego ograniczonego do stercza bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka w każdym wieku;
 - ≥ 1 krewny I stopnia (ojciec lub brat), u którego stwierdzono:
 - raka gruczołu krokowego w wieku ≤ 60 lat;
 - ≥ 2 krewnych I, II, III stopnia, u których stwierdzono:
 - raka piersi w każdym wieku;
 - raka gruczołu krokowego w każdym wieku;
 - ≥ 3 krewnych I lub II stopnia, u których stwierdzono:
 - nowotwory związane z zespołem Lyncha, zwłaszcza zdiagnozowane w wieku < 50 lat: raka jelita grubego, endometrium, żołądka, jajnika, trzustki, układu moczowego, dróg żółciowych i jelita cienkiego oraz glejaka wielopostaciowego;

- obecność u członka rodziny patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu w genach: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*;
- Żydzi aszkenazyjscy.

Badanie molekularne mające na celu identyfikację germinalnych wariantów genetycznych można rozważyć również u pacjentów z:

- rakiem gruczołu krokowego o pośrednim ryzyku z histologią wewnątrzprzewodową lub sitowatą;
- wcześniej zdiagnozowanym rakiem trzustki, jelita grubego, żołądka, dróg żółciowych, jelita cienkiego lub glejakiem wielopostaciowym czy czerniakiem.

PSA w diagnostyce i leczeniu raka stercza

PSA jako marker raka gruczołu krokowego

Zastosowanie PSA jako markera nowotworowego, którego stężenie w surowicy krwi jest łatwe do określenia, zrewolucjonizowało diagnostykę raka stercza [52].

PSA to białko swoiste narządowo, a nie swoiste dla raka. Z tego powodu stężenie PSA może być podwyższone w stanie zapalnym gruczołu krokowego, czy w łagodnym przeroście prostaty, a także w innych stanach niezłośliwych. I na odwrót, żadna — nawet niska wartość PSA nie wyklucza możliwości występowania nowotworu złośliwego stercza. Jako zmienna niezależna stężenie PSA jest lepszym predyktorem raka niż badanie stercza przez odbytnicę (DRE, *digital rectal examination*) lub TRUS [53].

Nie ma uzgodnionych standardów dotyczących metodologii pomiaru stężenia PSA, a wyniki uzyskiwane różnymi metodami nie zawsze są jednakowe [54].

Wiadomo, że im wyższe stężenie markera, tym większe prawdopodobieństwo raka. U wielu mężczyzn mimo niskiego stężenia PSA w surowicy [55], może dochodzić do rozwoju nowotworu złośliwego.

Rak istotny klinicznie w kategorii ISUP > GG 2. w systematycznych biopsjach przy niskich stężeniach PSA, występuje u 11–19% badanych, co wyklucza wskazanie progu wartości PSA mającego służyć do wykrywania niewyczuwalnego, ale istotnego klinicznie PC [56, 57]. W przypadku podwyższonego PSA należy rozważyć powtórzenie testu w celu potwierdzenia nieprawidłowości. Stężenie PSA powyżej 3,0 ng/ml należy traktować jako nieprawidłowe [58]

Gęstość PSA (PSA-D, *PSA density*)

Gęstość antygenu swoistego dla prostaty to wartość stężenia PSA w surowicy podzielona przez objętość prostaty. Im wyższy PSA-D, tym bardziej prawdopodobne

jest, że PC ma znaczenie kliniczne; w szczególności w mniejszych prostatkach, gdy zastosowano wartość odcięcia PSA-D 0,15 ng/ml/cm³ [59]. Kilka badań wykazało PSA-D powyżej 0,1–0,15 ng/ml/cm³ jako wartość predykcijną dla raka [60].

U pacjentów z PSA-D poniżej 0,09 ng/ml/cm³ mało prawdopodobne (4%) było rozpoznanie istotnego klinicznie PC [60].

Przegląd systematyczny wykazał niejednorodność badań z zastosowaniem PSA-D do selekcji mężczyzn z kategorią PI-RADS 3 w odczytach MR do biopsji, ale sugeruje wartość odcięcia 0,15 ng/ml/cm³ [61]. PSAD ponad 0,15 ng/ml/cm³ wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo PC.

Kinetyka PSA: szybkość narastania PSA i czas podwojenia PSA

Zaproponowano różne definicje kinetyki PSA z różnymi metodami obliczania (przekształcenie logarytmiczne lub nie). Należą do nich:

- szybkość narastania PSA (PSAV, *PSA velocity*): bezwzględny roczny wzrost PSA w surowicy (ng/ml/rok) [62];
- czas podwojenia PSA (PSA-DT, *PSA doubling time*): który mierzy wykładniczy wzrost PSA w surowicy w czasie [63].

Najłatwiej jest obliczyć szybkość narastania PSA, odejmując wartość początkową od końcowej, i wynik dzieląc przez czas (zazwyczaj 12 miesięcy, czyli rok). Wartość ponad 0,75 ng/ml/rok uznaje się za graniczną u chorych bez nowotworu. Wartości przekraczające 0,75 ng/ml/rok należy uznać za nieprawidłowe.

Czas podwojenia PSA (PSA-DT) oblicza się, zakładając wykładniczy wzrost PSA w surowicy. Wzór uwzględnia logarytm naturalny równy 2 podzielony przez nachylenie uzyskane z dopasowania regresji liniowej logarytmu naturalnego PSA w czasie [64]. Jednak wiele różnych obliczeń PSA-DT zostało ocenionych zgodnie z zastosowanym wzorem matematycznym i zawartymi wartościami PSA (liczba, okres czasu, przedziały) [65].

Warto pamiętać, że zidentyfikowano ponad 20 różnych definicji PSAV i PSA-DT i wykazano, że uzyskane wartości mogą się znacznie różnić między definicjami [66].

W celu uniknięcia błędów przy obliczaniu PSA-DT, trzeba wziąć pod uwagę pewne zasady ogólne:

- wymagane są co najmniej 3 pomiary PSA;
- minimalny odstęp czasu między pomiarami (4 tygodnie) jest preferowany ze względu na potencjalny „szum” statystyczny, gdy wartości PSA są uzyskiwane zbyt blisko siebie (to stwierdzenie można ponownie rozważyć w przypadku bardzo aktywnej choroby);
- wszystkie wartości PSA powinny być > 0,2 ng/ml i podążać za trendem wzrostowym;

— wszystkie wartości PSA należy uzyskać w ciągu maksymalnie ostatnich 12 miesięcy, aby odzwierciedlić obecną aktywność choroby;

— PSA-DT jest często wymieniany w miesiącach lub tygodniach w przypadku bardzo aktywnej choroby.

PSAV i PSA-DT mają znaczenie prognostyczne w leczeniu chorych na PC, ale mają ograniczone zastosowanie diagnostyczne ze względu na szum tła (całkowita objętość gruczołu krokowego, komponenta BPH i inne), różne odstępstwa między oznaczeniami PSA oraz przyspieszenie/zwolnienie PSAV i PSA-DT w czasie. Pomiaru te nie dostarczają dodatkowych informacji w porównaniu z samym stężeniem PSA. PSA-DT został powiązany z czasem przeżycia wolnym od przerzutów i przeżyciem całkowitym w przypadku CRPC bez przerzutów (nmCRPC, *non-metastatic castrate-resistant prostate cancer*) i tymi parametrami identyfikuje się chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, którzy mogliby odnieść korzyści ze zintensyfikowanej terapii hormonalnej (próg PSA-DT < 10 miesięcy) [67–69].

Frakcje PSA: wolne/całkowite PSA, f/t PSA (*free/total PSA ratio*)

Stosunek wolnego/całkowitego (*free/total*) PSA należy interpretować ostrożnie, ponieważ kilka czynników przedanalitycznych i klinicznych może mieć na niego niekorzystny wpływ. Należy tu wspomnieć m.in. o różnicach w stabilności wolnego PSA w zależności od temperatury przechowywania próbki, różnicach w czułości testów różnych producentów i masie samego gruczołu w przypadkach znacznego powiększenia stercza [70].

U mężczyzn z PSA 4–10 ng/ml, u których wykonywano biopsję, raka prostaty wykrywano u 56% mężczyzn z f/t PSA < 0,10, ale tylko u 8% z f/t PSA > 0,25 ng/ml [71]. Przegląd systematyczny, obejmujący 14 badań, wykazał łączną czułość f/t PSA wynoszącą 70% u mężczyzn z PSA 4–10 ng/ml [72].

Wolne/całkowite PSA nie ma zastosowania klinicznego u chorych z rozpoznaniem PC oraz w przypadku stężenia PSA całkowitego w surowicy wynosi > 10 ng/ml.

Wartość kliniczna f/t PSA jest ograniczona w świetle nowych ścieżek diagnostycznych, obejmujących zastosowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI, *multiparametric resonance imaging*).

Biomarkery: PHI/4K score/IsoPSA

Aktualnie dostępnych jest szereg testów oceniających panel kalikrein w surowicy lub osoczu, w tym między innymi zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Administration*) test PHI, czyli tzw. Indeksu Zdrowia Prostaty, który łączy wolne i całkowite PSA oraz izoformę [-2]pro-PSA [p2PSA] oraz test czterech kalikrein (4K) [pomiar wolnego, nienaruszonego i całkowitego PSA i peptydazy kalikreinopodobnej 2 (hK2)].

Oba testy mają na celu zmniejszenie liczby niepotrzebnych biopsji prostaty u mężczyzn z nieprawidłowym

stężeniem PSA. W prospektywnych wieloośrodkowych badaniach wykazano, że zarówno test PHI, jak i test 4K przewyższyły wartość diagnostyczną f/t PSA, zwiększając prawdopodobieństwo rozpoznania PC u mężczyzn z PSA w zakresie 2–10 ng/ml [73–75]. W bezpośrednim porównaniu oba testy wypadły jednakowo [76].

W przeciwieństwie do wyniku testów 4K i PHI, które koncentrują się na stężeniach izoform PSA, badanie IsoPSA wykorzystuje nowatorską technologię, która bazuje na strukturze PSA [77]. Za pomocą wodnego roztworu dwufazowego dzieli ono izoformy PSA i ocenia zmiany strukturalne w PSA. W wieloośrodkowej prospektywnej walidacji u 271 mężczyzn wartość testu mierzona polem pod krzywą AUC (*area under the curve*) wyniosła 0,784 dla raka o wysokim stopniu złośliwości w porównaniu z rakiem o niskim stopniu złośliwości. Czułość testu okazała się wyższa niż wartość bezwzględna PSA wraz z PSA-D [78].

Test Stockholm3 jest modelem predykcyjnym opartym na kilku zmiennych klinicznych (wiek, wywiad rodzinny pierwszego stopnia PCa i poprzednia biopsja), biomarkery krwi [całkowite PSA, wolne PSA, stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA, ludzka kalikreina 2, cytokina hamująca makrofagi 1 i mikrosemipoproteina b (MSMB)] oraz poligeniczny wskaźnik ryzyka dla przewidywania ryzyka PCa z ISUP ≥ 2. Stosując ten test w połączeniu z MR (w ramach badania przesiewowego), wykazano zmniejszenie prawdopodobieństwa wykrycia klinicznie nieistotnych nowotworów [79].

Rekomendacje

- Za normę należy uważać PSA poniżej 3 ng/ml (II, A).
- W przypadku przekroczenia normy PSA, badanie należy powtórzyć (II, A).
- Warto stosować kalkulacje PSA w postaci między innymi PSAD, PSAV, PSA-DT (*prostate specific antigen doubling time*), f/t PSA, które mogą wskazywać na szczególne ryzyko istotnego klinicznie nowotworu (PSAD ponad 0,15; PSAV ponad 0,75 ng/dl/rok; PSA-DT poniżej 10 miesięcy, f/t poniżej 0,15) (II, A).
- Biomarkery (4K, PHI, IsoPSA) pozwalają ograniczyć liczbę biopsji stercza do chorych z nieprawidłowym PSA, u których występuje rak istotny klinicznie (II, A).
- PSAD ponad 0,15 ng/ml/cm³ wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo PC (II, A).

Wczesne wykrywanie PSA

Mężczyźni świadomi korzyści i zagrożeń wynikających z badań przesiewowych, którzy oczekują wczesnej diagnozy, powinni być poddani badaniu DRE i oznaczeniu PSA [80].

Zastosowanie samego DRE w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej charakteryzuje się niską czułością i swoistością (< 60%), co najprawdopodobniej wynika

z braku doświadczenia lekarzy POZ. Dlatego też badanie to nie może być badaniem wykluczającym PC [81].

Pomiar PSA i DRE należy powtórzyć, przy czym optymalne odstępy czasowe dla badania PSA i obserwacji DRE są nieznane, ponieważ występowały znaczne różnice w ich zdefiniowaniu w kilku badaniach prospektywnych. Rozważana może być strategia dostosowana do ryzyka, oparta na początkowym stężeniu PSA. Może to następować co 2 lata w przypadku osób początkowo zagrożonych lub odroczone do 8 lat w przypadku osób niezagrażonych z początkowym PSA < 1 ng/ml w wieku 40 lat i PSA < 2 ng/ml w wieku 60 lat i negatywnym wywiadem rodzinnym [58].

Analiza danych *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* potwierdza zalecenie dotyczące 8-letniego okresu badań przesiewowych u mężczyzn z początkowym stężeniem PSA < 1 µg/l; mniej niż 1% mężczyzn z początkowym stężeniem PSA < 1 ng/ml miał stężenie powyżej progu biopsji 3 ng/ml w 4-letniej obserwacji, a wskaźnik wykrywalności raka po 8 latach był bliski 1% [82].

W przypadku rozważenia badania przesiewowego pojedynczy test PSA nie jest wystarczający. Opierając się na badaniu *Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP)* oceniano pojedyncze badanie przesiewowe PSA w porównaniu z grupą kontrolną niepoddaną badaniu przesiewowemu PSA pod kątem wykrywania PC u mężczyzn w wieku od 50 do 69 lat. Pojedyncza interwencja przesiewowa PSA wykryła więcej przypadków PC niskiego ryzyka, ale nie miała znaczącego wpływu na śmiertelność z powodu raka prostaty po medianie obserwacji wynoszącej 10 lat [83].

Większość badań przesiewowych obejmuje badanie PSA i DRE w ramach diagnostyki PC. Pojawiają się jednak dane dotyczące badań przesiewowych obejmujących MR. Rolę MR w skriningu PC badano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu *STHLM3* mężczyzn z PSA > 3 ng/ml przydzielano losowo do grupy poddawanej standardowym biopsjom (10–12 rdzeni) lub do grupy o poddawanej ocenie MR, w której po uzyskaniu nieprawidłowego wyniku wykonywano standardową i celowaną biopsję. Odsetek mężczyzn poddanych biopsji prostaty w grupie bez diagnostyki obrazowej był dwukrotnie wyższy niż w grupie z MR. W tym badaniu *non-inferiority* analiza zamiaru leczenia (ITT, *intention to treat*) wykazała 18-proc. i 21-proc. klinicznie istotną (ISUP > 1) chorobę oraz 12-proc. i 4-proc. nieistotną chorobę odpowiednio w grupie standardowej i MR [79].

Włączenie MR do protokołu przesiewu może zmniejszyć liczbę mężczyzn poddawanych niepotrzebnym biopsjom, jednocześnie wykrywając większy odsetek nowotworów istotnych klinicznie i mniejszy — nieistotnych klinicznie, co może stanowić prawdziwy postęp w obszarze planowania badań przesiewowych w kierunku raka stercza.

Rekomendacje

- Należy wykonywać PSA dobrze poinformowanym mężczyznom z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PCa, tj.:
 - mężczyznom od 50. roku życia (II, B);
 - mężczyznom od 45. roku życia i z rodzinną historią PCa (II, B);
 - mężczyznom pochodzenia afrykańskiego od 45. roku życia (II, B);
 - mężczyznom — nosicielom mutacji *BRC42* od 40. roku życia (II, B).
- Badania w kierunku PCa należy świadomie podejmować lub odrzucać na podstawie oczekiwanej długości życia i stanu sprawności; mężczyźni, których oczekiwana długość życia wynosi < 15 lat, prawdopodobnie nie odniosą korzyści z badań przesiewowych (II, B).

PSA w rozpoznawaniu raka stercza i ocenie stopnia zaawansowania klinicznego

Podwyższenie stężenia PSA stanowi podstawowe wskazanie do wykonania biopsji stercza, wspólnie coraz częściej z poprzedzającym badaniem mpMRI. Wartość diagnostyczna tego mpMRI jest największa w sytuacjach, gdy wynik DRE jest ujemny lub wątpliwy. Jest ono również wartościowym narzędziem diagnostycznym w określaniu stopnia klinicznego zaawansowania. W takich przypadkach stwierdzenie zmian PI-RADS 3–4 w mpMRI uzasadnia skierowanie chorego na biopsję fuzyjną. Ten rodzaj biopsji powinien być bezwzględnie traktowany jako świadczenie gwarantowane.

Należy unikać nadużywania mpMRI i/lub biopsji fuzyjnej w przypadkach zaawansowanego miejscowo (cT2–4) lub uogólnionego raka stercza (M1), co można skutecznie podejrzewać na podstawie DRE oraz znacznych wartości PSA [84].

Stężenie PSA > 20 ng/ml uznawane jest za silną przesłankę obecności choroby przerzutowej. W takich sytuacjach na ogół wystarcza wykonanie klasycznej biopsji mappingowej lub nawet tak zwanej biopsji formalnej (2 wkłucia w zmieniony obszar stercza pod kontrolą palca) oraz scyntygrafii kości.

Wartości PSA ponad 200 ng/ml zazwyczaj towarzyszą mnogim przerzutom kostnym (tzw. *superscan*).

Monitorowanie leczenia radykalnego i kryteria wznowy biochemicznej

Pomiar stężenia PSA jest podstawą obserwacji chorych po leczeniu miejscowym o założeniu radykalnym. Podczas gdy wartości progowe PSA zależą od zastosowanego leczenia miejscowego, nawrót PSA prawie zawsze poprzedza nawrót kliniczny [85].

Kluczowym pytaniem jest ustalenie, kiedy wzrost PSA jest klinicznie istotny, ponieważ nie wszystkie wzrosty PSA mają taką samą wartość kliniczną.

Nie ma dostępnych badań prospektywnych dotyczących optymalnego czasu wykonywania testów PSA po leczeniu radykalnym.

Przetrwale PSA

Od 5 do 20% mężczyzn poddanych RP nadal ma wykrywalne lub przetrwałe PSA (PSA > 0,1 ng/ml w ciągu 4 do 8 tygodni od zabiegu) [86].

Może to wynikać z przetrwałej choroby miejscowej, wcześniej istniejących przerzutów lub pozostałości łagodnej tkanki gruczołu krokowego produkującej PSA.

Monitorowanie PSA po radykalnej prostatektomii

Po RP oczekuje się, że stężenie PSA będzie niewykrywalne. Nawrót biochemiczny to każdy wzrost PSA po przebytej prostatektomii. Oczekuje się, że PSA stanie się niewykrywalne w ciągu 2 miesięcy od RP. Antygen swoisty dla prostaty jest zazwyczaj oznaczany co 6 miesięcy do 3 lat, a następnie co roku, ale dowody na określony interwał wykonywania oznaczeń PSA są niskie i opierają się głównie na obserwacji, że wczesne nawroty są związane z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [87].

Nawrót biochemiczny (wzrost stężenia PSA) może wystąpić po dłuższym czasie (nawet do 20 lat po leczeniu) i zależy od początkowej grupy ryzyka. Doroczne badanie PSA po 3 latach uważa się za odpowiednie, biorąc pod uwagę to, że późny nawrót biochemiczny jest skorelowany z niższym wyjściowym ryzykiem (EAU-BCR), a około 50% nawrotów występuje po upływie 3 lat.

Zastosowanie ultraczułych testów PSA jest kontrowersyjne w rutynowej obserwacji chorych po RP. Mężczyźni z nadirem PSA < 0,01 ng/ml mają wysokie (96%) prawdopodobieństwo pozostania bez nawrotu w ciągu 2 lat. Z kolei stężenie PSA po RP > 0,01 ng/ml w połączeniu z cechami klinicznymi, takimi jak stopień zróżnicowania i stan marginesu chirurgicznego, pozwalają na prognozowanie ryzyka progresji PSA i mogą być przydatne do ustalenia interwałów czasu obserwacji [87]. U około 86% mężczyzn poddanych RP stwierdza się wartości PSA poniżej 0,2 ng/ml po upływie 5 lat przy nadirze PSA < 0,1 ng/ml osiągniętym w ciągu 6 miesięcy po zabiegu [88].

Monitorowanie stężenia PSA u chorych poddanych ratującej radioterapii odbywa się w podobnych odstępach czasu, a wczesny i szybki wzrost PSA sygnalizuje wysoką złośliwość choroby i jest skorelowany z gorszym przeżyciem wolnym od przerzutów i przeżyciem swoim dla PC [89].

Monitorowanie PSA po radioterapii

Po radioterapii (RT, *radiotherapy*), niezależnie od zastosowanej metody (brachyterapia, teleterapia), stężenie PSA obniża się wolniej niż po prostatektomii. Nadir PSA < 0,5 ng/ml wiąże się z korzystnym rokowaniem po RT, chociaż optymalna wartość odcięcia dla tego parametru pozostaje kontrowersyjna [90].

Czas od RT do osiągnięcia nadiru może wynosić do 3 lat lub więcej. Na konferencji RTOG-ASTRO w 2006 roku zaproponowano definicję niepowodzenia radioterapii według Phoenix. Jako definicję wznowy przyjęto wzrost o 2 ng/ml powyżej nadiru PSA po leczeniu [91]. Ta definicja dotyczy również pacjentów poddanych RT, którzy otrzymali uzupełniającą hormonoterapię.

Rekomendacje

- Kryteria wznowy biochemicznej po leczeniu radykalnym to:
 - PSA > 0,4 ng/ml po RP (I, A);
 - PSA > NADIR + 2 ng/ml po radioterapii radykalnej [\pm deprywacją androgenową (ADT, *androgen deprivation therapy*)] (I, A).
- Wyczuwalne węzły chłonne wraz ze wzrostem PSA oznaczają co najmniej wznowę lokalną (II, A).
- Rutynowa kontrola chorych bezobjawowych po leczeniu radykalnym obejmuje co najmniej badanie podmiotowe, przedmiotowe i oznaczenie stężenia PSA (II, A).
- W przypadku wznowy biochemicznej diagnostykę obrazową należy przeprowadzać, gdy jej wynik wpłynie na dalszy sposób postępowania (II, A).

Monitorowanie leczenia paliatywnego

Wartość stężenia PSA jest kluczowym parametrem pozwalającym na monitorowanie przebiegu nieprzerzutowego wrażliwego na kastrację (nmCSPC, *non-metastatic castration-sensitive prostate cancer*). Badanie obrazowe należy rozważyć, gdy stężenie PSA wynosi > 2 ng/ml lub w przypadku występowania objawów sugerujących przerzuty.

U mężczyzn leczonych wyłącznie ADT spadek PSA do < 4 ng/ml sugeruje wysokie prawdopodobieństwo długotrwałej odpowiedzi, a wizyty kontrolne u takich chorych można przeprowadzać co 3–6 miesięcy, pod warunkiem że chory jest bezobjawowy lub jego stan ulega poprawie. Takie zalecenie dotyczy chorych na pierwotnie uogólnionego, wrażliwego na kastrację raka prostaty (mCSPC, *metastatic castration-sensitive prostate cancer*) mężczyźni leczonych samodzielną ADT lub skojarzoną z docetakselem albo nowymi lekami hormonalnymi (NHA, *novel hormonal agents*) [92].

W zależności od objawów i oceny ryzyka wskazane mogą być częstsze wizyty. Odpowiedź na leczenie można ocenić na podstawie zmiany stężenia PSA w surowicy oraz scyntygrafii kości i tomografii komputerowej, chociaż nie ma konsensusu co do częstotliwości wykonywania badań obrazowych. Wzrost stężenia PSA zwykle poprzedza wystąpienie objawów klinicznych o kilka miesięcy. Rosnące wartości PSA powinny skłaniać do oceny stężenia testosteronu, która jest obowiązkowa do postawienia rozpoznania opornego na kastrację PC

Tabela 3. Spodziewane przeżycie całkowite chorych na pierwotnie uogólnionego raka prostaty leczonych samodzielną depryzacją androgenową (ADT, *androgen deprivation therapy*) zależnie od wartości PSA (*prostate specific antigen*) po upływie 7 miesięcy hormonoterapii

PSA po upływie 7 miesięcy ADT	Mediana przeżycia całkowitego
< 0,2 ng/ml	75 miesięcy
Od 0,2 do < 4 ng/ml	44 miesiące
> 4 ng/ml	13 miesięcy

(CRPC, *castration resistant prostate cancer*), a także do przeprowadzenia kolejnej oceny obrazowej.

W tabeli 3 zestawiono spodziewane przeżycie całkowite chorych na mCSPC leczonych samodzielną ADT zależnie od wartości PSA po upływie 7 miesięcy hormonoterapii.

Rekomendacje

- U pacjentów z chorobą w stadium M0 należy planować wizyty kontrolne co 6 miesięcy. Jako minimalne wymaganie należy uwzględnić w diagnostyce oznaczenie PSA w surowicy, a także czynność wątroby i nerek (III, A).
- Podczas obserwacji pacjentów otrzymujących ADT należy sprawdzać stężenie PSA i testosteronu oraz monitorować pacjentów pod kątem objawów związanych z zespołem metabolicznym, stanowiącym działanie niepożądane ADT (III, A).

Definicja raka opornego na kastrację (CRPC)

Definicja CRPC opiera się na świadomej interpretacji oznaczeń PSA w sytuacji, kiedy potwierdzono kastracyjne stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l i współwystępuje jedna z poniższych sytuacji:

- a. Progresja biochemiczna: 3 kolejne rosnące wartości PSA oznaczone w odstępach co najmniej tygodnia, w wyniku których wykazano co najmniej 2-krotnie wzrost o ponad 50% wartości w stosunku do nadiru, a PSA wynosi > 2 ng/ml lub
- b. Progresja radiologiczna rozumiana jako obecność nowych zmian przerzutowych — albo dwóch lub więcej zmian kostnych w scyntygrafii kości lub nawet pojedynczej zmiany w tkankach miękkich wykazanej według kryteriów RECIST [30].

Progresja objawowa bez wykazania jednej z powyższych nie powinna być uznawana za wystarczającą do postawienia rozpoznania CRPC i powinna stanowić wskazanie do dalszej diagnostyki.

Spełnienie wszystkich kryteriów tej definicji warunkuje włączenie chorego na CRPC do leczenia systemowego w ramach programu lekowego.

PSA a COVID-19

Zagadnienie wpływu zakażenia SARS-CoV-2 na stężenie PSA stało się aktualne w czasie pandemii COVID-19, tj. w latach 2020–2022. Temat jest jeszcze nieznany, choć przesłanki kliniczne wskazują na potrzebę ostrożności w interpretowaniu nieprawidłowych wyników PSA w dobie pandemii koronawirusa. Należy unikać oznaczania PSA u osób zakażonych, a w wątpliwych przypadkach zawsze powtórzyć PSA po upływie 6 tygodni (ryc. 6) [93].

Biopsja gruczołu krokowego

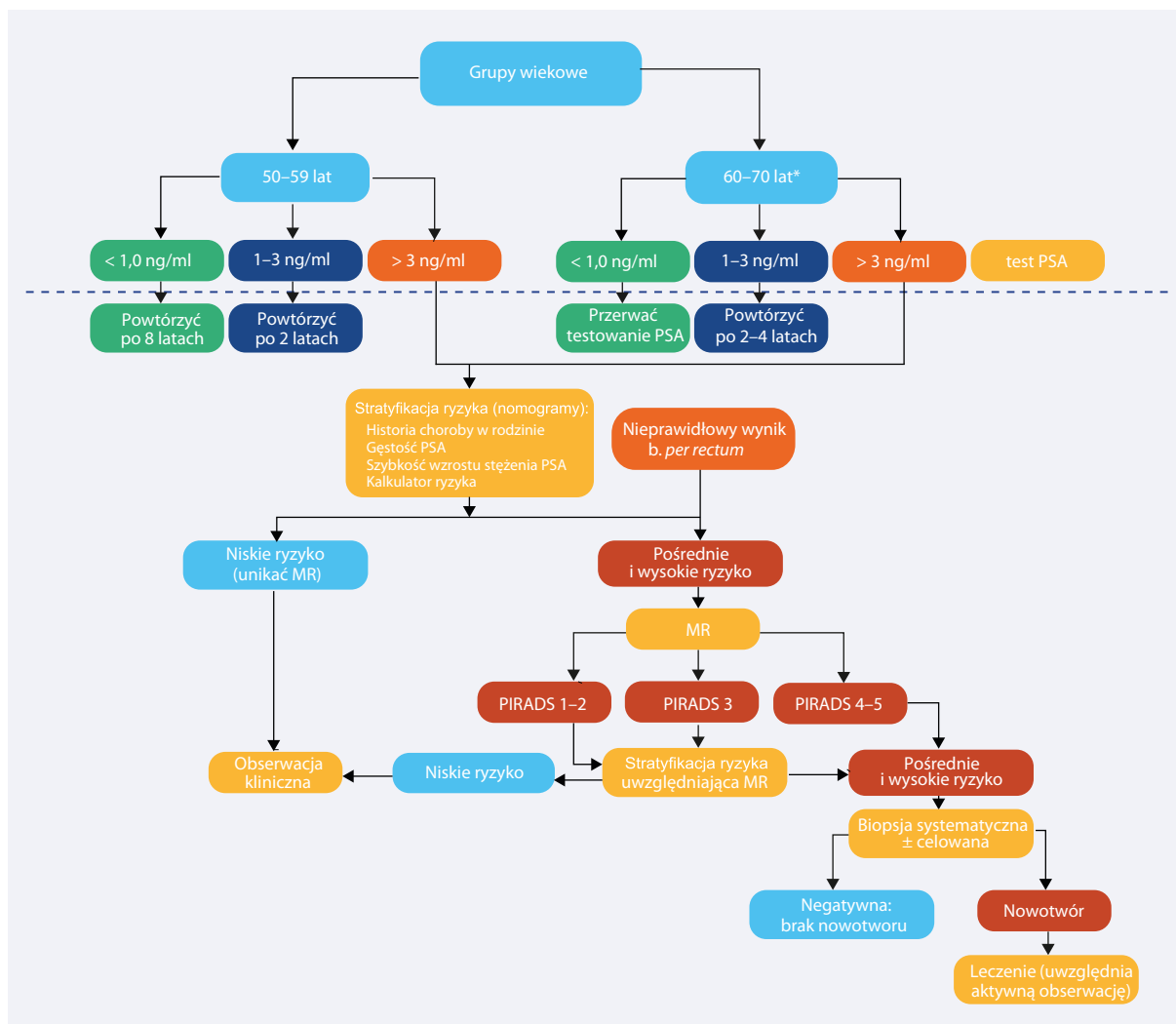
Standardem rozpoznania raka gruczołu krokowego jest ocena histopatologiczna wycinków pobranych podczas biopsji gruboigłowej (BGI) stercza. Znacznie rzadziej rozpoznanie stawia się na podstawie oceny preparatu po operacyjnym usunięciu gruczolaka stercza lub preparatu z cystoprostatektomii.

Wskazaniem do wykonania biopsji stercza jest podejrzenie raka gruczołu krokowego. Przez wiele lat wskazaniem do BGI było podwyższone stężenie PSA i/lub podejrzenie badania *per rectum*. Aktualnie głównym wskazaniem do wykonania biopsji gruczołu krokowego jest obecność zmian podejrzanych o istotnego klinicznie raka gruczołu krokowego w mpMRI (zmiana opisana jako PI-RADS4 lub PI-RADS5, a PI-RADS3 po uwzględnieniu innych czynników). Każdy mężczyzna, u którego rozważa się wykonanie biopsji stercza, powinien mieć wykonane mpMRI prostaty, o ile nie ma przeciwwskazań do wykonania badania rezonansu magnetycznego [26].

W niektórych przypadkach wykonuje się BGI stercza mimo braku zmian podejrzanych w mpMRI, jeśli istnieje podejrzenie raka na podstawie np. badania *per rectum*, utrzymującego się wysokiego stężenia PSA lub dalszego wzrostu, a także w razie braku możliwości wykonania mpMRI.

Aktualnym standardem diagnostyki raka stercza jest biopsja celowana mpMRI. Przy pierwszej biopsji pobierać należy wycinki celowane i systematyczne, natomiast przy kolejnych wyłącznie wycinki celowane. Biopsję celowaną mpMRI można wykonać z zastosowaniem fuzji kognitywnej, fuzji z zastosowaniem oprogramowania lub w skanerze MR [26].

W przypadku wykonywania BGI stercza pomimo braku zmian podejrzanych w badaniach obrazowych, jeśli istnieje podejrzenie raka na podstawie np. utrzymującego się wysokiego stężenia PSA, podejrzanego badania *per rectum* oraz gdy nie ma możliwości wykonania mpMRI, pobiera się wycinki systematyczne (w liczbie od 10 do 12) [26].



Rycina 6. Proponowany przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU, *European Association of Urology*) algorytm wczesnego wykrywania raka stercza w oparciu o badanie PSA [7]; MR — rezonans magnetyczny

W kilku badaniach z randomizacją oraz w przeglądzie systematycznym wykazano, że przekroczenia BGI stercza wiąże się ze znacznie mniejszym odsetkiem powikłań infekcyjnych (w tym posocznicy) niż biopsja przezodbytnicza, dlatego aktualnie zaleca się dostęp przekroczeniowy [26, 94–97].

W profilaktyce antybiotykowej do biopsji przezkroczowej wystarczająca jest pojedyncza dawka cefalosporyny [98, 99].

Do biopsji przezodbytnicznej należy przygotować odbytnicę roztworem jodopowidonu [97]. Profilaktyka antybiotykowa może obejmować: profilaktykę celowaną (na podstawie wymazu z odbytnicy lub badania bakteriologicznego kału) lub profilaktykę rozszerzoną — dwie lub więcej różnych klas antybiotyków. Wśród alternatywnych antybiotyków wymienia się: trometamol fosfomicyny (np. 3 g przed i 3 g po 24–48 godz.

od biopsji), cefalosporyny (np. ceftriaksone 1 g *i.m.*, cefiksym 400 mg *p.o.* przez 3 dni, rozpoczynając 24 godziny przed biopsją), aminoglikozydy (np. gentamycyna 3 mg/kg *i.m.*, amikacyna 15 mg/kg *i.v.*) [26, 100].

Rekomendacje

- Mężczyzna z podejrzeniem raka stercza, u którego rozważa się wykonanie biopsji, powinien mieć wykonany mpMRI prostaty (I, A).
- W przypadku zmian podejrzanych o raka stercza istotnego klinicznie (PI-RADS4, PI-RADS5) w mpMRI powinno wykonać się celowaną biopsję stercza (I, A).
- W przypadku zmian PI-RADS3 w mpMRI, decydując wspólnie z chorym o wykonaniu biopsji, można wziąć pod uwagę inne czynniki (III, C).

- W przypadku zmian PI-RADS1 i PI-RADS2 w mpMRI można wspólnie z chorym rozważyć uniknięcie lub odroczenie biopsji, biorąc pod uwagę inne czynniki (II, C).
- Przy pierwszej biopsji pobierać należy wycinki celowane i systematyczne, natomiast przy kolejnych wycinki celowane (II, B).
- W celu zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych należy wykonywać biopsję stercza z dostępu przezkroczonego (I, A).
- Profilaktyka antybiotykowa do BGI stercza przezkroczonego obejmuje pojedynczą dawkę cefalosporyny (II, B).
- Przed biopsją przezodbytniczą należy przygotować odbytnicę roztworem jodopowidonu (I, A).
- Profilaktyka antybiotykowa do BGI stercza przezodbytniczej powinna obejmować profilaktykę celowaną (na podstawie wymazu z odbytnicy lub badania bakteriologicznego kału) lub profilaktykę rozszerzoną z zastosowaniem dwóch lub więcej różnych klas antybiotyków, a wśród alternatywnych antybiotyków wymienia się trometamol fosfomicyny, cefalosporyny lub aminoglikozydy (II, C).

Radykalna prostatektomia

Jedynym sposobem wyleczenia chorych na PC jest leczenie miejscowe o założeniu radykalnym. Chirurgiczne leczenie radykalne to RP polegająca na całkowitym usunięciu stercza wraz z pęcherzykami nasiennymi i regionalnymi węzłami chłonnymi (wykonana metodą otwartą lub laparoskopową, w tym z użyciem robota) [101].

Do RP lub radioterapii radykalnej kwalifikuje się chorych na raka klinicznie ograniczonego do stercza lub znikomo zaawansowanego miejscowo, których czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż odpowiednio 10–15 lat i 10 lat. Zasadniczy wpływ na wybór metody radykalnego leczenia PC ma stopień zaawansowania i złośliwości raka, a także dolegliwości związane z chorobą oraz preferencje chorego co do metody leczenia [101].

Wprowadzenie tak zwanej anatomicznej RP [102], pozwalającej na jedno- lub obustronne zachowanie, u wybranych chorych, pęczków nerwowo-naczyniowych (pęczki Walsha — struktury zlokalizowane tuż przy prostatie, które zawiadują procesem wzwodu prącia), a także umożliwiającej zachowanie szyi pęcherza i zawartych w niej włókien mięśniowych zwieracza wewnętrznego cewki, wybitnie zwiększyło szansę szybkiego powrotu trzymania moczu (kontynencji) po operacji. Prawdopodobieństwo to rośnie wraz z upowszechnianiem techniki endoskopowego (laparoskopowego lub retroperitoneoskopowego) usuwania stercza, a ostatnio wprowadzenie RP z użyciem robota (RARP, *robot-assisted laparoscopic prostatectomy*) [103–106].

Przed RP konieczne jest wdrożenie leczenia przeciwniekrzepliwego (u chorych leczonych wcześniej metodami zabiegowymi z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego ustala się je z udziałem kardiologa), chemioprophylaktyka zakażenia (antybiotyk o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego, zwykle cefalosporynę, podaje się bezpośrednio przed operacją i stosuje się przez 24 godziny). Przed operacją należy opróżnić jelito grube i założyć pończochy elastyczne.

Otwartą RP wykonuje się na ogół z dostępu załonowego pozaotrzewnowego. Niektórzy są zwolennikami prostatektomii wykonywanej z dostępu kroczonego [107]. Zalety tego dostępu ujawniają się szczególnie u chorych otyłych, jednak nie pozwala on na wykonanie rozległej limfadenektomii miednicznej.

Załonową RP otwartą (RRP, *retropubic radical prostatectomy*) wykonuje się przez cięcie pośrodkowe od spojenia łonowego do pępka. Po dotarciu do przestrzeni przedpęcherzowej i załonowej (Retziusa) odsłania się przednią i boczne powierzchnie stercza oraz powięź miedniczną. W pierwszej kolejności przeprowadza się limfadenektomię miedniczną. Jej zakres zależy od stopnia ryzyka związanego z PC — w przypadku raka małego ryzyka usuwa się obustronnie węzły chłonne załonowe i biodrowe wewnętrzne (limfadenektomia ograniczona — ILND, *limited lymphadenectomy*), zaś w przypadku raka umiarkowanego lub dużego ryzyka usuwa się także węzły chłonne biodrowe zewnętrzne i przedkrzyżowe (limfadenektomia rozszerzona — eLND, *extended lymphadenectomy*).

W czasie limfadenektomii starannie zaopatruje się naczynia chłonne, aby zapobiec chłonnokotowi po operacji. W razie wątpliwości co do stanu usuwanych węzłów chłonnych poddaje się je śródoperacyjnemu badaniu doraźnemu, oceniając preparaty mrożone (*frozen section*). Niestety, wiarygodność takiej oceny nie jest pełna. Decyzja co do dalszego postępowania w razie uzyskania dodatniego wyniku badania jest trudna. Wiadomo, że jeśli utkanie raka stwierdza się tylko w 1–2 węzłach, przeżycie chorych jest istotnie lepsze niż tych, u których przerzuty występują w > 2 węzłach chłonnych [108]. Niektórzy urolodzy odstępują od kontynuowania RP, jeśli wynik badania doraźnego ujawnia przerzuty w miednicznych węzłach chłonnych (co może przemawiać za istnieniem przerzutów w węzłach ponadmiednicznych, a także sugerować ryzyko występowania mikroprzerzutów odległych) i po operacji decydują, czy chory wymaga natychmiastowego leczenia hormonalnego, czy leczenia odroczonego [109]. Niemniej zauważono, że odstąpienie od usuwania stercza z powodu limfadenopatii może wpłynąć niekorzystnie na dalsze przeżycie [110, 111]. Przedstawione konstatacje stanowią o ograniczonej obecnie roli doraźnego badania węzłów chłonnych i są przesłanką do odstąpienia od tej procedury diagnostycznej podczas RP.

Po limfadenektomii przystępuje się do usuwania stercza, przecinając obustronnie powięź miedniczną i odsuwając od stercza włókna mięśnia dźwigacza odbytu. Następnie przecina się oba więzadła łonowo-sterczowe i podkłuwa spłot żylny grzbietowy (Santoriniego) dystalnie od stercza, w bezpośrednim sąsiedztwie spójenia łonowego, oraz zaopatruje go tuż przy sterczu, aby zapobiec wstecznemu krwawieniu ze spłotu po jego przecięciu.

Zaopatrzenie hemostatyczne spłotu Santoriniego ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia krwawienia w dalszych etapach operacji. Przecięcie spłotu umożliwia dostęp do okolicy wierzchołka stercza. Preparowanie w tym obszarze musi być szczególnie staranne i ma na celu takie uwolnienie wierzchołka, aby nie spowodować powstania dodatkowego marginesu chirurgicznego w jego obrębie. Na tym etapie należy palpacyjnie ocenić stan wierzchołka i boczno-tylnych powierzchni stercza. Stwierdzenie guza w tych obszarach eliminuje możliwość wycięcia stercza z oszczędzeniem pęczków nerwowo-naczyniowych Walsha, przy czym, jeśli guz wyczuwalny jest tylko po jednej stronie, a nowotwór spełniał przed operacją kryteria raka nie więcej niż umiarkowanego ryzyka, można zachować pęczek Walsha po stronie przeciwległej. Staranne uwolnienie wierzchołka stercza odsłania odcinek cewki zawarty między przeponą moczowo-płciową (odcinek błoniasty otoczony włóknami mięśnia zwieracza zewnętrznego) a wierzchołkiem. Przednią ścianę cewki przecina się w pobliżu wierzchołka stercza i umieszcza na jej brzegu dalszym szwy kierunkowe.

Następnie pociąga się za cewnik Foleya — wprowadzony przed operacją przez cewkę do pęcherza — i przecina się go. Po uniesieniu wierzchołka stercza przecina się ścianę tylną cewki, uważając, aby nie uszkodzić pęczków Walsha, jeśli operuje się z intencją ich zachowania. Następnie przecina się powięź Denonvilliersa i wytwarza przestrzeń między nią i przednią ścianą odbytnicy. Uwalnianie tylnej i bocznych powierzchni stercza w kierunku dopęcherzowym w przypadku operowania bez intencji zachowania pęczków Walsha jest względnie proste: stopniowo przecina się odnogi boczne stercza, zaopatrując je klipsami tytanowymi, plastikowymi lub podwiązując.

Jeśli operuje się z intencją zachowania pęczków Walsha, preparowanie prowadzi się bezpośrednio przy powierzchni stercza, kolejno zaopatrując klipsami drobne naczynia zmierzające od pęczków do stercza i przecinając je bez użycia elektrokoagulacji, aby nie uszkodzić termicznie elementów nerwowych pęczków. Po uwolnieniu stercza od tyłu i boków dociera się do tylnej powierzchni pęcherzyków nasiennych i odsłania się ją całkowicie. Teraz przystępuje się do przecięcia szyi pęcherza od przodu, tuż przy sterczu.

Uzyskawszy wgląd do wnętrza pęcherza przez to nacięcie, identyfikuje się ujście wewnętrzne cewki oraz ujścia moczowodowe i odcina się całą szyję pęcherza od stercza. Wtedy ujawnia się przestrzeń między sterczem

i pęcherzykami nasiennymi oraz tylną powierzchnią pęcherza.

Poszerzywszy tę przestrzeń, uwidocznia się całe pęcherzyki nasienne i odcinki nasieniowodów znajdujące się przyśrodkowo od pęcherzyków. Nasieniowody przecina się i zaopatruje klipsami ich kikuty. Następnie odcina się pęcherzyki nasienne po zaopatrzeniu klipsami ich naczyń i usuwa cały stercz wraz z pęcherzykami.

Nabłonek przedniej części szyi pęcherza wywija się na zewnątrz i mocuje szwami. Otwór w szyi pęcherza należy zwęzić szwami zakładanymi na jego brzegi tylne, tak aby średnica otworu nie była większa niż 1–1,5 cm.

Następnie zbliża się dolną część pęcherza do kikuta cewki moczowej i wytwarza się szczelne zespolenie cewkowo-pęcherzowe na niezbyt grubym cewniku Foleya (18 F) szwami wchłaniającymi zakładanymi, tak aby zapewnić bezpośrednie przyleganie nabłonka cewki do nabłonka pęcherza.

Staranność w wytwarzaniu szczelnego zespolenia pęcherzowo-cewkowego ma istotne znaczenie dla uniknięcia wyciekania moczu przez zespolenie po operacji — brak szczelności upośledza gojenie zespolenia i sprzyja jego zwężeniu. Na koniec operacji pozostawia się dren w miednicy i zszywa ranę operacyjną. Po operacji maluje się cały preparat (stercz z pęcherzykami nasiennymi) czarnym tuszem, aby ułatwić patologowi dokonanie oceny stanu marginesów chirurgicznych.

Radykalna prostatektomia wykonywana z dostępu kroczonego jest mało popularna. Chorego układa się do operacji z maksymalnie zgiętymi i odwiedzionymi udami i zgiętymi podudziami, tak aby okolica krocza była uniesiona.

Przez cewkę wprowadza się zagięty traktor Lowsleya lub Younga i rozwiera jego ramiona w pęcherzu. Do stercza dociera się przez cięcie łukowate biegnące od guzów kulszowych, po uzyskaniu dostępu do obydwu dołów kulszowo-odbytniczych i przecięciu środka ścięgnistego przepony moczowo-płciowej.

Następnie preparuje się w płaszczyźnie ponad podłużnie biegnącymi włóknami mięśniowymi odbytnicy i odsuwa się przednią ścianę odbytnicy ku tyłowi.

Mięsień cewkowo-odbytniczy przecina się tuż przy wierzchołku stercza.

Manewrując traktorem Lowsleya, uwalnia się na tępo tylną powierzchnię stercza aż do połączenia pęcherzowo-sterczowego. Po uwidocznieniu pęczków Walsha oddziela się je od stercza i od błoniastego odcinka cewki (jeśli operacja wykonywana jest z intencją zachowania pęczków). Tylną ścianę cewki przecina się tuż przy wierzchołku stercza, wyczuwając traktor Lowsleya.

Po tym usuwa się traktor zagięty i wprowadza się traktor prosty przez nacięcie cewki do pęcherza, aby — manewrując nim — odciąć całkowicie stercz od cewki i uwidocznić spłot Santoriniego od tyłu. Spłot przecina się po jego zaopatrzeniu hemostatycznym i przecina się więzadła łonowo-sterczowe.

Uwolnienie stercza od przodu stwarza dostęp do połączenia pęcherzowo-sterczowego i szyi pęcherza — tę identyfikuje się, wyczuwając palcem rozwarłe ramiona traktora Lowsleya w pęcherzu.

Szyję pęcherza przecina się od przodu i usuwa się traktor, aby przeprowadzić przez cewkę sterczową cienki cewnik — oba jego końce wyprowadza się na zewnątrz przez ranę operacyjną. Manewrowanie cewnikiem trakcyjnym ułatwia odcięcie stercza od szyi pęcherza i zidentyfikowanie bocznych szypuł naczyniowych stercza, aby je podwiązać i przeciąć.

Uwolniony tylny obwód szyi pęcherza i odsunąwszy tylną powierzchnię trójkąta pęcherza w kierunku dogłowym, dociera się do pęcherzyków nasiennych i nasieniowodów.

Nasieniowody przecina się i po uwolnieniu obu pęcherzyków nasiennych odcina się je u ich wierzchołków i usuwa wraz ze sterczem z pola operacyjnego. Przed przystąpieniem do wytworzenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego należy zidentyfikować ujścia moczowodowe i zwęzić otwór w szyi pęcherza. W pierwszej kolejności zszywa się brzeg przedni kikuta cewki z przednim brzegiem szyi pęcherza, a potem wprowadza się cewnik przez cewkę do pęcherza i zespała się brzegi boczne i tylny cewki oraz szyi, tak aby zespolenie było szczelne. Balon cewnika znajdujący się w pęcherzu się wypelnia.

W okolicy zespolenia pozostawia się dren wyprowadzony przez ranę operacyjną na zewnątrz. Zszywa się ścięgno centralne i tkanki przecięte w celu uzyskania dostępu do stercza.

Radykalną prostatektomię endoskopową (ERP) wykonuje się pozaotrzewnowo (retroperitoneoskopowo) lub przezotrzewnowo (laparoskopowo). Wybór metody zależy od zakresu limfadenektomii — jeśli ma być ograniczona (ILND), operację przeprowadza się pozaotrzewnowo, jeśli rozszerzona (eLND) — przezotrzewnowo. Kolejność poszczególnych etapów usuwania stercza z pęcherzykami nasiennymi jest jednakowa dla obu metod. Opracowano kilka odmian techniki wykonywania ERP [112, 113]. U chorego ułożonego na plecach w pozycji Trendelenburga wytwarza się odmě w przestrzeni przedpęcherzowej lub jamie otrzewnej przez cięcie na dolnym brzegu pępka. Przez nie wprowadza się trokar dla kamery, a następnie wprowadza się kolejne cztery trokary. Operację przezotrzewnową rozpoczyna usunięcie węzłów chłonnych miednicznych.

Dostęp do nich uzyskuje się po przecięciu otrzewnej ściennej wzdłuż więzadła pępkowego przyśrodkowego. Preparowanie w przestrzeni między pęcherzem moczowym i dużymi naczyniami miednicy jest praktycznie bezkrwawe. Kształtuje przyśrodkową granicę usuwanych tkanek. W pierwszej kolejności usuwa się węzły przedkrzyżowe, umiejscowione przyśrodkowo od tętnicy biodrowej wspólnej, niedaleko jej rozwidlenia

Należy zwrócić uwagę na moczowód biegnący w tym obszarze. Skrzyżowanie moczowodu z naczyniami

biodrowymi wspólnymi stanowi dogłową granicę limfadenektomii. W czasie operowania z użyciem elektrokoagulacji (stosuje się wyłącznie elektrokoagulację dwubiegunową — tzw. bipolarną) należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie uszkodzić termicznie moczowodu. Kolejno usuwa się węzły biodrowe zewnętrzne, zasłonowe i biodrowe wewnętrzne. Manewr polegający na przemieszczeniu naczyń biodrowych zewnętrznych ku przyśrodkowi ułatwia doszczętne usunięcie węzłów spoza rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Po LND wytwarza się przestrzeń roboczą przyśrodkowo od wcześniej naciętej otrzewnej ściennej. Dalsze etapy operacji przezotrzewnowej są takie same jak pozaotrzewnowej.

Po odsłonięciu przedniej powierzchni stercza i szyi pęcherza przecina się ją okrężnie od przodu ku bokom i tyłowi. Odcięcie szyi pęcherza od stercza stwarza dostęp do pęcherzyków nasiennych i nasieniowodów. W celu odsłonięcia przednich powierzchni pęcherzyków nasiennych odsuwa się od nich włókna mięśniowe i tkankę łączną oraz tylną ścianę trójkąta pęcherza.

Po przecięciu nasieniowodów i odcięciu pęcherzyków nasiennych u ich wierzchołków unosi się je, aby zidentyfikować, zaopatrzyć hemostatycznie i przeciąć biegnące od nich bocznie naczynia sterczowe, a następnie dotrzeć do pęczków Walsha, po odsłonięciu tylnej i bocznych powierzchni stercza. Jeśli operacja wykonywana jest z intencją zachowania pęczków Walsha, oddziela się je od tylnobocznych powierzchni stercza, preparując tuż przy sterczu i uważając, aby nie uszkodzić pęczków ani mechanicznie, ani termicznie. Preparowanie od strony dogłowej w kierunku dystalnym pozwala dotrzeć od tyłu i boków niemal do wierzchołka stercza. Po dookólnym uwolnieniu stercza przecina się od przodu więzadła łonowo-sterczowe oraz zaopatruje szwami i przecina splot Santoriniego, a następnie uwalnia się wierzchołek stercza i dociera do cewki moczowej.

W razie krwawienia ze splotu Santoriniego, należy na krótko zwiększyć ciśnienie odmy do 20 mm Hg, aby opanować krwawienie szwem (takie postępowanie ułatwia dokonanie hemostazy również w innych obszarach). Po przecięciu cewki nożyczkami (nie należy stosować prądu diatermicznego, aby ograniczyć uszkodzenie włókien mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki, mające znaczenie dla trzymania moczu po operacji) tuż przy wierzchołku stercza, zwracając jednak uwagę, aby cięcie przebiegało poza wierzchołkiem stercza i nie spowodowało powstania dodatniego marginesu chirurgicznego (zob. poniżej), identyfikuje się włókna mięśnia cewkowo-odbytniczego oraz pęczki Walsha. Należy dążyć do zachowania tego mięśnia, ma on bowiem znaczenie dla trzymania moczu po operacji. Stercz przemieszcza się w polu operacyjnym w miejsce, w którym nie będzie utrudniał dalszych etapów operacji. Przed wytworzeniem zespolenia pęcherzowo-cewkowego dostosowuje się otwór w szyi pęcherza do średnicy kikuta cewki moczowej, zakładając szwy węzełkowe na jej tylne brzegi — po

operacji wykonanej z oszczędzeniem szyi pęcherza nie ma takiej potrzeby [106]. Kikut cewki zespała się z szyją pęcherza szwem ciągłym, co z reguły zapewnia szczelność zespolenia. Po operacji pozostawia się cewnik Foleya 18 F wprowadzony do pęcherza przez cewkę. W okolicy zespolenia pozostawia się dren wyprowadzony na zewnątrz przez jeden z otworów dla trokarów. Stercz wraz z pęcherzykami nasiennymi umieszcza się w worku laparoskopowym i ewakuuje przez poszerzony cięciem otwór trokaru „pępkowego”. Po tym usuwa się kolejne trokary, obserwując endoskopowo ich otwory w powłoce brzucha, aby nie przeoczyć krwawienia z nich. Na koniec usuwa się trokar dla kamery. Otwory po trokarach zszywa się — w miejscach trokarów 10 mm zszywa się powięź, w miejscach trokarów 5 mm zszywa się tylko skórę i tkankę podskórną.

Radykalna prostatektomia wykonana z asystą robota chirurgicznego opiera się na tych samych etapach co ERP.

Skuteczność onkologiczna radykalnej prostatektomii

Skuteczność onkologiczną RP określa się na podstawie oznaczeń stężenia PSA wykonywanych co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat od operacji, a później co 6 miesięcy. Stężenie PSA po doszczętnym usunięciu stercza dotkniętego rakiem obniża się do tak zwanego stężenia nieoznaczalnego ($< 0,1$ ng/ml). Powody występowania po operacji większego stężenia są następujące: pozostawienie w obszarze operacji komórek nowotworu (świadczy o tym również istnienie dodatnich marginesów chirurgicznych w specymencie operacyjnym, czyli obecność utkania nowotworowego na brzegach preparatu), pozostawienie w obszarze operacji niezmięnionej nowotworowo tkanki stercza, zwłaszcza w okolicy wierzchołka stercza (nie powinno się to zdarzać, jeśli operacja jest przeprowadzona prawidłowo) oraz obecność komórek nowotworowych w nieusuniętych węzłach chłonnych, bądź istnienie niezidentyfikowanych przed operacją przerzutów odległych (mikroprzerzuty).

O wznowie miejscowej PC lub o rozwoju przerzutów świadczy tak zwana wznowa biochemiczna, czyli pojawienie się oznaczalnego stężenia PSA ($> 0,2$ ng/ml) po okresie występowania stężenia nieoznaczalnego.

Późne (po upływie ponad roku od RP) wystąpienie wznowy biochemicznej i długi czas podwojenia stężenia PSA sugerują powstanie miejscowej wznowy PCa, zaś wczesne pojawienie się wznowy biochemicznej i szybkie tempo narastania stężenia PSA przemawiają za wznową uogólnioną (M+) [114, 115], przy czym wznowa biochemiczna poprzedza ujawnienie się klinicznego nawrotu raka o co najmniej kilka lat [115]. W razie podejrzenia wznowy miejscowej stosuje się napromienianie okolicy usuniętego stercza z pól zewnętrznych (EBRT, *external beam radiothe-*

rapy) bez potwierdzenia biopsją istnienia utkania nowotworowego w okolicy zespolenia pęcherzowo-cewkowego, zaś podejrzenie wznowy uogólnionej nakazuje rozważyć zastosowanie leczenia hormonalnego.

Wyniki onkologiczne RP, których miarą jest między innymi przeżycie bez wznowy biochemicznej (BFS, *biochemical free survival*) oraz przeżycie swoiste dla PC (CSS, *cancer specific survival*), są zadowalające [116].

Swego rodzaju miarą onkologicznej doszczętności RP jest stan marginesów chirurgicznych stercza (*prostate specimen surgical margins*), choć stwierdzenie po operacji tak zwanych marginesów dodatnich (PSM, *positive surgical margins*), definiowanych jako obecność komórek raka w linii cięcia chirurgicznego (na brzegu preparatu), nie zawsze stanowi o onkologicznym niepowodzeniu operacji. Ryzyko PSM jest tym większe, im większy jest stopień zaawansowania i złośliwości PC. Dlatego im gorsza jest charakterystyka onkologiczna PC, tym szerszy zakres operacji [117–120]. Niestety, uwarunkowania anatomiczne stercza i jego otoczenia nie pozwalają na uzyskanie szerokiego marginesu tkankowego wokół wycinanego narządu. Ilość tkanki okołosterczowej usuwanej wraz z gruczołem krokowym jest zatem niewielka, co stanowi o względnie dużym ryzyku PSM po RP. Niezależnie od charakterystyki onkologicznej guza, częstość występowania PSM po prostatektomii załonowej i przekroczonej, a także laparoskopowej, w tym operacji z użyciem robota, jest podobna, jednak zwiększone ryzyko PSM u chorych operowanych z dostępu załonowego lub kroczonego dotyczy odpowiednio okolicy wierzchołka lub powierzchni przedniej stercza [111, 121, 122]. Częstość występowania PSM zależy od ich lokalizacji, oceniona na podstawie analizy wielu dużych serii badanych mężczyzn poddanych RP, jest różna: większość PSM dotyczy okolicy wierzchołka (8–58%) i powierzchni tylnobocznej stercza (9–40%), znacznie rzadziej PSM stwierdza się u podstawy stercza (2–19%) oraz w obrębie szyi pęcherza (4–20%) [122]. Powodem dominującego występowania PSM na wierzchołku stercza, będącego często miejscem rozwoju PC, jest utrudnione niekiedy preparowanie w tej okolicy, zwłaszcza w przypadku otwartej RP załonowej, a także dążenie przez wielu urologów do odcięcia cewki moczowej jak najbliżej stercza, w celu zachowania jak najdłuższego odcinka błoniastego cewki w celu zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania prawidłowej kontynencji. W takiej sytuacji łatwo może dojść do przecięcia wierzchołka i pozostawienia jego niewielkiej, obwodowej części przy kikucie cewki. Kolejnym miejscem niebezpiecznym pod względem PSM są powierzchnie tylnoboczne stercza, wzdłuż których biegną pęczki Walsha. Dążenie do ich zachowania może przyczynić się do przeprowadzenia płaszczyzny cięcia chirurgicznego przez naciek nowotworowy. Umiejscowione na powierzchni tylnej stercza PSM powstają zwykle wskutek preparowania w obrębie niewłaściwej płaszczyzny pomiędzy odbytnicą i powięzią Denonvillier-

sa — powięź ulega oderwaniu od torebki anatomicznej stercza, co przyczynia się do jej odsłonięcia i powstania PSM, jeśli torebka jest nacieczona przez raka. Przy rozważaniu kwestii marginesów chirurgicznych po RP trzeba podkreślić, że PSM mają z reguły charakter mikroskopowy i powstają wskutek preparowania tkanek pozornie niezmiennych nowotworowo. Aby zmniejszyć ryzyko powstania PSM, zaleca się preparowanie w okolicy wierzchołka stercza z nadzwyczajną starannością (technika endoskopowa jest pod tym względem dokładniejsza od techniki otwartej), a także dokonanie precyzyjnej oceny palpacyjnej stercza po obustronnym przecięciu powięzi miednicznej. Stwierdzenie guza w jednym z płatów stercza musi skłonić do zaniechania oszczędzenia pęczka Walsh'a po tej stronie.

Jeśli guz wyczuwa się po obu stronach, należy wyciąć stercz możliwie szeroko obustronnie. Rozległość resekcji stercza, niezależnie od śródoperacyjnej oceny palpacyjnej gruczołu krokowego (operowanie endoskopowe nie pozwala na jej dokonanie), zależy od charakterystyki onkologicznej PC określonej przed operacją na podstawie biopsji gruboigłowej. Rozpoznanie raka o dużej złośliwości $G \geq 3$ według ISUP (Gleason $7 = 4 + 3$) jest wskazaniem odstąpienia od operacji oszczędzającej pęczki Walsh'a po stronie raka. Omawiając zagadnienia związane z PSM, trzeba podkreślić, że dokładność metod służących ocenie charakterystyki onkologicznej PC przed RP nie jest pełna: ocena rozległości i złośliwości PC — oparta na badaniu histopatologicznym rdzeni tkankowych pochodzących biopsji gruboigłowej — obarczona jest pewnym ryzykiem niedoszacowania [123], a odwzorowanie wielkości i stopnia zaawansowania nowotworu przez badania obrazowe również nie jest doskonałe. Ryzyko powstania PSM zależy więc nie tylko od cech onkologicznych PC, ale także od doświadczenia operującego [79, 124]. Należy przy tym podkreślić, że dążenie do uzyskania pomyślnego wyniku czynnościowego po RP (kontynencja i potencja) nie może przewyższać dążenia do uzyskania radykalności leczenia chirurgicznego.

Decyzję w sprawie dalszego postępowania u chorych, u których po RP z PSM, opiera się na wielu przesłankach: rozległości PSM (mały, ogniskowy PSM vs. wielogniskowy lub rozległy PSM), charakteru PSM (margines prawdziwy — granica resekcji stercza przebiega przez utkanie raka vs. margines rzekomy — w czasie operacji doszło do przypadkowego nacięcia/„skaleczenia” ogniska raka, ale granica resekcji jest wolna od utkania nowotworowego), stopnia ryzyka PC ocenionego po operacji (duże zaawansowanie i duża złośliwość vs. nie więcej niż umiarkowane zaawansowanie i nie więcej niż umiarkowana złośliwość), a także stężeniu PSA w surowicy określonego po upływie nie więcej niż 4 tygodni od operacji (stężenie „nieoznaczalne” vs. stężenie „oznaczalne”, przy czym niekoniecznie $> 0,2$ ng/ml).

Podstawowe znaczenie ma podjęcie decyzji o zastosowaniu napromieniania z pól zewnętrznych (EBRT) łoży po usunięciu stercza [125–127]. Radioterapia łoży nie jest obojętna, zwiększa bowiem ryzyko wystąpienia zwężenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego oraz może przyczynić się do upośledzenia trzymania moczu. Niemniej jest ona w pełni uzasadniona w przypadku chorych operowanych z powodu PC, u których nie doszło do spadku stężenia PSA $< 0,1$ ng/ml. Jej celem jest zniszczenie komórek nowotworowych pozostawionych w polu operacyjnym oraz ewentualnych mikroprzerzutów, które odpowiadają za utrzymujące się stężenie PSA. Metaanaliza obejmująca trzy duże randomizowane badania kliniczne — RADICALS-RT, RAVES, GETUG-AFU 17 (łącznie 2,1 tys. chorych) wykazała całkowity brak przewagi uzupełniającej radioterapii nad radioterapią ratunkową (wdrażaną w przypadku wystąpienia stężenia PSA $0,1$ – $0,2$ ng/ml u chorych po RP). [128]. Zastosowanie uzupełniającej EBRT należy rozważyć u mężczyzn, u których po RP stwierdzono masywne (≥ 4) zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Sugestia ta oparta jest o wyniki retrospektywnej analizy obejmującej 17 tysięcy chorych poddawanych RP w latach 1995–2017, która wykazała znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii w porównaniu z ratunkową (HR = 0,9; 95% CI 0,84–0,96) [129].

Powikłania radykalnej prostatektomii

Powikłania, które zdarzają się podczas lub po otwartej, bądź też endoskopowej, RP są takie same, jednak częstość ich występowania istotnie się różni. Utrata krwi w czasie operacji jest zwykle umiarkowana, przy czym RP endoskopowa jest pod tym względem bezpieczniejsza od RP otwartej [79]. Niekiedy podczas RP dochodzi do znacznego krwawienia, wymagającego przetoczenia krwi. W razie obfitego trudnego do opanowania krwawienia można zacisnąć obustronnie tętnice biodrowe wewnętrzne na czas wykonania hemostazy. Konieczność otwarcia pola operacyjnego u operowanych endoskopowo (konwersja) z powodu krwawienia zachodzi rzadko [130–132].

Limfadenektomia miedniczna rozszerzona (eLND) obarczona jest większym ryzykiem powikłań niż ograniczona (iLND) [133]. W czasie usuwania węzłów chłonnych z dołu zasłonowego może dojść do uszkodzenia, a nawet przecięcia nerwu zasłonowego, choć powikłanie to zdarza się bardzo rzadko. Jeśli wystąpi, trzeba zszyć nerw lub w razie jego deficytu uzupełnić ubytek przeszczepem pochodzącym z nerwu skórno-głębokiego lub nerwu pachowo-udowego.

Zasadniczym powikłaniem limfadenektomii rozszerzonej jest chłonkotok i wydobywanie się znacznej ilości chłonki przez dren. W celu potwierdzenia, że wydzielina wypływająca z drenu jest chłonką, a nie moczem, wystar-

czy oznaczyć stężenie w niej kreatyniny (w przypadku chłonki jest ono równe stężeniu kreatyniny w surowicy). W takiej sytuacji należy usunąć dren. Chłonka uwalniana z otwartych naczyń chłonnych przepływa do jamy otrzewnej i jest w niej wchłaniana. Długotrwałe utrzymywanie drenu w celu ewakuowania chłonkotoku po endoskopowym zabiegu przezotrzewnowym stwarza ryzyko zakażenia. Zaciek chłonki gromadzący się w obszarze operacji wykonanej pozaotrzewnowo może spowodować powstanie torbieli chłonnej (limfocele). Niekiedy przybiera ona znaczne rozmiary i jest powodem dolegliwości. Rozległe limfocele wyczuwa się w postaci guza w obrębie miednicy i podbrzusza. Rozpoznanie można łatwo potwierdzić na podstawie ultrasonografii przezpowłokowej lub TK. Opróżnia się je metodą nakłucia przezskórnego, po czym pozostawia się w torbieli dren. Można przezeń podać doraźnie środek obliterujący, upewniwszy się na podstawie „torbielografii” z użyciem środka cieniującego, że substancja obliterująca nie przedostanie się do jamy otrzewnej. Alternatywą tego postępowania jest szerokie otwarcie torbieli do jamy otrzewnej (fenestracja) dokonane laparoskopowo. Pozostawienie torbieli chłonnej stwarza ryzyko jej zakażenia i powstania ropnia z jego znanymi następstwami.

Innym powikłaniem limfadenektomii rozszerzonej jest zakrzepica żył głębokich, choć zdarza się ona również po limfadenektomii ograniczonej, a także — choć rzadko — po otwartej lub endoskopowej prostatektomii bez limfadenektomii. Temu powikłaniu zapobiega się, stosując pończochy uciskowe i heparynę drobnocząsteczkową w okresie okołoperacyjnym, a także uruchamiając chorego już w pierwszej dobie po operacji. Takie postępowanie ma również na celu zapobieżenie zatorowości płucnej.

Powikłaniami, które mogą zdarzyć się w czasie RP, są: nieszczelność zespolenia pęcherzowo-cewkowego, uszkodzenie przedniej ściany odbytnicy, przecięcie moczowodu. Ryzyko wystąpienia pierwszego z nich jest większe u operowanych metodą otwartą niż u operowanych endoskopowo. W razie stwierdzenia nieszczelności po wypełnieniu pęcherza płynem podanym przez cewnik należy dążyć do jej wyeliminowania przez założenie dodatkowych szwów na zespolenie, choć to nie zawsze jest skuteczne. W razie przecięcia przypęcherzowego odcinka moczowodu (zdarza się u < 1% operowanych [134]), trzeba moczowód przeszczepić do pęcherza. Z kolei przecięcie przedniej ściany odbytnicy (zdarza się u niespełna 2% operowanych) jest powikłaniem występującym nieco częściej u operowanych endoskopowo niż metodą otwartą. Może do niego dojść podczas odwarstwiania powięzi Denonvilliersa od odbytnicy, zwłaszcza gdy w tej okolicy występuje zbliznowacenie lub odczyn zapalny związany z biopsją stercza (dlatego RP nie należy wykonywać przed upływem 6 tygodni od czasu przeprowadzenia biopsji rdzeniowej stercza).

Niebezpieczeństwo uszkodzenia odbytnicy u operowanych endoskopowo jest zwiększone również wtedy, gdy stercz jest duży. Manewrem, który ułatwia preparowanie tylnej powierzchni stercza w czasie RP endoskopowej, jest jego uniesienie za pomocą szwu wyprowadzonego tuż nad spojeniem łonowym.

Uszkodzenie odbytnicy jest na ogół wyraźnie widoczne śródoperacyjnie. W przypadku podejrzenia uszkodzenia, należy wypełnić pole operacyjne płynem i podać powietrze do odbytnicy przez cewnik wprowadzony do niej przez odbyt — o uszkodzeniu świadczy wydobywanie się pęcherzyków powietrza. Uszkodzenie trzeba zaopatrzyć nadzwyczaj starannie, zszywając je szczelnie szwami węzłkowymi 2-piętrowo po wycięciu postrzępionych brzegów jelita i pozostawiając dren w tej okolicy. Kolejnym warunkiem zagojenia się zszytej rany odbytnicy jest szczelność zespolenia pęcherzowo-cewkowego i nieistnienie zacieku moczowego ani krwiaka w tej okolicy. Zagojeniu sprzyja także zszycie nad odbytnicą przeciętych wcześniej mięśni cewkowo-odbytniczego oraz pęcherzowo-sterczowego i tym samym oddzielenie zespolenia pęcherzowo-cewkowego od zszytej odbytnicy.

Po operacji trzeba zadbać, aby nie doszło do wzrostu ciśnienia w odbytnicy (utrzymanie kanki odbytniczej, dywulsja zwieracza odbytu), oraz zastosować żywienie pozajelitowe przez kilka dni. Potrzeba wytworzenia czasowej kolostomii zdarza się rzadko — zachodzi wówczas, gdy jakość zeszywania odbytnicy jest wątpliwa, zwłaszcza u chorych poddanych ratującej RP (*salvage prostatectomy*), wykonywanej z powodu wznowy miejscowej PC po wcześniejszej radioterapii radykalnej.

Ciężkim powikłaniem zdarzającym się bardzo rzadko po RP (< 1%) jest powstanie przetoki między zespoleniem cewkowo-pęcherzowym i odbytnicą. Czynnikiem sprzyjającym powstaniu przetoki jest nadmierne użycie elektrokoagulacji na przedniej ścianie odbytnicy w celu hemostatycznym w czasie operacji. Po zbyt głębokim skoagulowaniu ściany jelita po kilku dniach może dojść do jej martwicy. Zwiastunem przetoki bywa ból w obrębie miednicy i gorączka — objawy te towarzyszą ropniowi lub zakażonemu zaciekowi moczu oraz krwiakowi w tym obszarze i z reguły ustępują po powstaniu przetoki, przez którą odpływa zawartość ropnia. Objawami przetoki są: pneumaturia (obecność bąbków gazu w moczu) oraz obecność moczu w treści jelitowej oddawanej przez odbyt. Objawy te występują po upływie co najmniej kilku dni od operacji. Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się na podstawie cystografii (obecność środka cieniującego w odbytnicy) oraz uretrocystoskopii i rektoskopii. Stwierdzenie przetoki nakazuje wytworzenie czasowego odbytu sztucznego na jelicie grubym oraz cystostomii — trzeba przestrzec przed podejmowaniem próby doraźnego zaopatrzenia chirurgicznego przetoki. Do samoistnego zagojenia przetoki po wytworzeniu kolostomii i cystostomii dochodzi rzadko. Leczenie

operacyjne przetoki podejmuje się dopiero po upływie kilku miesięcy od jej powstania, aby w tym czasie doszło do całkowitego ustąpienia stanu zapalnego w jej okolicy. Wybór dostępu operacyjnego i metody operacji zależy od umiejscowienia i rozległości przetoki oraz od stanu odżywienia chorego (otyłość wybitnie utrudnia operację). Operowanie z dostępu przezpęcherzowego nie ma zastosowania z powodu znacznych trudności w dotarciu do przetoki. Zwykle wykorzystuje się dostęp przez kroczę lub dostęp tylny od strony okolicy krzyżowej.

We wczesnym lub odleglejszym czasie od RP może dojść do zwężenia cewki moczowej lub zwężenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego. Leczenie zwężenia cewki moczowej, umiejscowionego zwykle w odcinku opuszkowym cewki, związane jest na ogół z utrzymaniem cewnika modelującego zespolenie cewkowo-pęcherzowe po operacji. Zwykle udaje się je wyleczyć metodą powtarzanej kilkakrotnie kalibracji cewki zgłębnikami Benique lub metodą rozcięcia pod kontrolą endoskopową (uretrotomia optyczna wewnętrzna) i następnej kalibracji. Leczenie zwężenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego (powstaniu zwężenia sprzyja jego nieuszczelnienie, niedokrwienie w jego obrębie, a także radioterapia po RP) bywa trudne. Niekiedy udaje się je opanować przy zastosowaniu wymienionych metod. Nieraz trzeba zastosować elektroresekcję przezcewkową zwłókniałej tkanki, a także implantację przezcewkową azurowej protezy rurkowej zbudowanej z biologicznie obojętnego drutu.

Powikłaniem, którego związek z RP może wydawać się zaskakujący, jest przepuklina pachwinowa. Jej powstanie obserwuje się po kilku miesiącach u 15–20% operowanych [135]. Wykazano jednak, że poszerzenie kanału pachwinowego z niewielką przepukliną występuje przed operacją u około 15% mężczyzn [136] i na tej podstawie wysnuto przypuszczenie, że RP może sprzyjać ujawnieniu się, istniejącej wcześniej, „bezobjawowej” przepukliny.

Powikłaniami o charakterze czynnościowym są: nietrzymanie moczu oraz zaburzenia wzdęcia prącia. Nietrzymanie moczu (NTM) o różnym nasileniu po RP zdarza się często. Jest ono następstwem wycięcia wraz ze stercem zwieracza wewnętrznego cewki zbudowanego z włókien mięśniowych gładkich.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia NTM, należy zachować możliwie długi odcinek cewki znajdujący się dogłównie od odcinka błoniastego oraz mięśnie cewkowo-odbytnicze. Sugeruje się, że unieruchomienie kikuta cewki przez przyszycie go do wcześniej podkutej obwodowej części splotu Santoriniego przyczynia się do poprawy trzymania moczu (kontynencji) po operacji [137]. Ponadto wysunięto sugestię, aby RP wykonywać z oszczędzeniem szyi pęcherza, co polega na odpreparowaniu podstawy sterca jak najbliższej torebki anatomicznej. Ten manewr operacyjny, pozwalający

na zachowanie okrężnych włókien mięśniowych szyi pęcherza i umożliwiającą pozostawienie niewielkiego otworu w jej obrębie (nie ma konieczności zwężania otworu w pęcherzu szwami), można zastosować zarówno w czasie operacji otwartej, jak i endoskopowej. W tym samym celu zalecono poprzeczne sfałdowanie szwami szyi pęcherza od przodu przed wykonaniem zespolenia pęcherzowo-cewkowego [138]. Udowodniono także, iż wczesnemu powrotowi kontynencji może sprzyjać zachowanie pęczków Walsh’a [139]. Bardzo istotne znaczenie dla odzyskania kontynencji ma wykonywanie przez operowanych chorych ćwiczeń polegających na wielokrotnym w ciągu dnia kurczeniu mięśni dna miednicy. Trzeba także podkreślić znaczenie wieku pacjentów dla kontynencji po operacji — wiadomo, że odzyskanie kontynencji przez operowanych w młodszym wieku (< 65 lat) jest bardziej prawdopodobne i następuje szybciej niż u starszych [139].

Trzymanie moczu po RP ocenia się ostatecznie po co najmniej 12 miesiącach od operacji, do tego czasu następuje bowiem poprawa pod tym względem.

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leczenia NTM i o wyborze metody leczenia trzeba ocenić nasilenie NTM (test podpaskowy mający na celu określenie ilości moczu „gubionego” przez chorego, polegający na zważeniu podkładów suchych i zużytych), oraz jego charakter (NTM wysiłkowe vs. NTM niezwiązane z wysiłkiem), a także zbadać drożność cewki moczowej (uretrocytostoscopia w celu wyłączenia współistnienia zwężenia cewki lub zespolenia pęcherzowo-cewkowego) oraz ocenić stan czynnościowy dolnych dróg moczowych (badanie urodynamiczne w celu oznaczenia pojemności pęcherza i ewentualnego występowania spontanicznych skurczów mięśnia wypieracza świadczących o jego nadaktywności). Stwierdzenie przeszkody podpęcherzowej lub/i cech nadaktywności mięśnia wypieracza wymaga stosownego leczenia: leczenie zwężenia — zob. powyżej; nadaktywność mięśnia wypieracza można opanować, wykorzystując w tym celu leki antymuskarynowe — stosowanie tych preparatów może doprowadzić nawet do ustąpienia NTM.

Leczenie NTM o umiarkowanym lub dużym nasileniu jest operacyjne. Metoda standardowa to wszczepienie zwieracza hydraulicznego cewki (AUS, *artificial urinary sphincter*) z umieszczeniem mankietu zwieracza wokół opuszkowego odcinka cewki [140].

Skuteczność tego sposobu leczenia ocenia się na 75–80% [141, 142], przy czym niepowodzenia występujące u części chorych po upływie kilku-kilkunastu lat od implantacji AUS związane są z uszkodzeniem części zwieracza (zaburzeniem czynności pompy, pęknięciem mankietu lub zbiornika wyrównawczego), zmniejszeniem grubości lub erozji cewki objętej mankietem (zanik z ucisku i niedokrwienia), a także z zakażeniem zwieracza.

Uszkodzoną pompę można wymienić. W razie zmniejszenia objętości cewki w miejscu mankietu można wymienić lub dodać drugi; wynacznienie płynu wypełniającego AUS wymaga wymiany całego systemu, zaś w przypadku zakażenia trzeba usunąć cały system, aby — jeśli to możliwe — wszczepić nowy AUS po upływie kilku miesięcy [142, 143].

Istnieje kilka alternatywnych metod chirurgicznego leczenia NTM po RP, na przykład „podwieszenie” opuszkowego odcinka cewki taśmą [144], niemniej ich skuteczność w przypadku całkowitego NTM nie jest zadowalająca.

Kolejnym powikłaniem o charakterze czynnościowym jest upośledzenie lub zupełny zanik wzwodu prącia (ED, *erectile dysfunction*). Brak akceptacji wystąpienia ED przez chorego właściwie eliminuje możliwość przeprowadzenia u niego RP. Chociaż przeprowadzenie operacji z intencją oszczędzenia jednego lub obydwu pęczków Walsha, mające uzasadnienie jedynie u chorych, u których wzwody prącia występują przed operacją, stwarza prawdopodobieństwo ich zachowania, niemniej nie można tego zagwarantować. Możliwość odbywania stosunków płciowych po RP otwartej, laparoskopowej lub z użyciem robota, które przeprowadzono z obustronnym zachowaniem pęczków Walsha, ocenia się odpowiednio na około 80% [145, 146], 59–88% [147, 148] i 64–87% [149, 150]. Podkreśla się, że obustronne zachowanie pęczków Walsha stwarza większe prawdopodobieństwo uniknięcia ED niż jednostronne oraz że szansa powrotu czynności erekcyjnej prącia jest większa u młodszych niż u starszych chorych [151], a także, iż rozpoczynanie stosowania sildenafilu bardzo wcześnie po RP sprzyja odzyskaniu potencji [152]. W terapii ED po RP, niereagującej na stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, *phosphodiesterase-5*), np. sildenafilu, można rozważyć leczenie apomorfina lub wstrzyknięciami dojamistymi leków aktywnych naczyniowo (np. alprostadil, papaweryna, fentolamina), a także stosowanie zakładanego na prącie urządzenia wytwarzającego podciśnienie i wywołującego przekrwienie prącia (*vacuum device*), bądź wszczepienie półsztywnej lub hydraulicznej protezy ciał jamistych [153].

Ratująca radykalna prostatektomia

Ratująca RP (sRP, *salvage radical prostatectomy*) jest wykonywana po niepowodzeniu leczenia radykalnego metodą radioterapii z pól zewnętrznymi (EBRT) lub brachyterapii. Jest związana z większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pierwotną operacją ze względu na ryzyko zwłóknienia i słabego gojenia się rany z powodu wcześniejszego napromieniania [154]. Ponadto stopień trudności sRP jest bardzo wysoki. Zmiany popromienne w obszarze miednicy i wokoło samego stercza powodują,

że jest ona niechętnie wykonywana przez wiele ośrodków urologicznych i powinna być zarezerwowana wyłącznie dla instytucji dysponujących dużym doświadczeniem w tym względzie. W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa Chade i współautorzy [155] wykazali, że sRP zapewnia 5- i 10-letnie szacunkowe przeżycie bez wznowy biochemicznej (BCR, *biochemical recurrence*), wynoszące odpowiednio 47–82% i 28–53%. Odsetek 10-letnich CSS i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosiły odpowiednio 70–83% i 54–89%. Wartość PSA przed sRP i stopień złośliwości raka określony w biopsji gruczołu krokowego według *International Society of Uro-Pathologists* (ISUP) były najsilniejszymi predyktorami obecności choroby ograniczonej do narządu lub rozsianej, ryzyka progresji i CSS [155]. W niedawnej wieloośrodkowej analizie obejmującej 414 pacjentów 5-letnie przeżycie bez BCR oraz względem CSS i OS wyniosły odpowiednio 56,7%, 97,7% i 92,1% [156]. Stopień patologicznego zaawansowania raka > pT3b [iloraz szans (OR, *odds ratio*): 2,348] i stopień złośliwości GG = 5 (Gleason > 8) (OR: 7,183) były niezależnymi czynnikami przepowiadającymi ryzyko BCR.

W porównaniu z pierwotną RP, sRP wiąże się z większym ryzykiem późniejszego zwężenia zespolenia (47 vs. 5,8%), zatrzymania moczu (25,3% vs. 3,5%), rozwoju przetoki moczowej (4,1% vs. 0,06%), ropnia (3,2% vs. 0,7%) i urazu odbytnicy (9,2 vs. 0,6%) [157]. Na podstawie nowszych serii badań powikłania te wydają się mniej powszechne [154, 155, 158]. Prawdopodobnie ma to bezpośredni związek z poprawą techniki chirurgicznej

Wyniki czynnościowe sRP są również gorsze w porównaniu z pierwotną RP, z nietrzymaniem moczu w zakresie od 21 do 90% i zaburzeniami erekcji u niemal wszystkich chorych [155, 157].

Dlatego wykonanie sRP należy rozważyć tylko u mężczyzn z niewielką współchorobowością, przewidywaną długością życia co najmniej 10-letnią, wartością PSA przed sRP nie przewyższającą 10 ng/ml i wartością biopsji według ISUP < G2 (Gleason < 7), bez zajęcia węzłów chłonnych w badaniach obrazowych i braku dowodów na obecność odległych przerzutów, oraz u tych u których stopień zaawansowania klinicznego przed leczeniem pierwotnym nie przewyższał cT2 [155].

Rekomendacje

- Radykalne wycięcie stercza jest uzasadnione u chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka ze spodziewanym przeżyciem powyżej 10 lat, akceptujących taki sposób leczenia (I, A).
- Operacja wykonana z intencją oszczędzenia pęczków nerwowo-naczyniowych jest uzasadniona u chorych na PCa niskiego lub pośredniego ryzyka bez ekspansji pozasterczowej raka (I, A).
- Tak zwane rozszerzone wycięcie węzłów chłonnych (ePLND) jest uzasadnione już u chorych operowanych z powodu raka pośredniego ryzyka (I, B).

- U wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego PCa radykalna prostatektomia powinna być częścią terapii multimodalnej (II, A).
- Ratująca prostatektomia jest uzasadniona wyłącznie u odpowiednio dobranych chorych z udowodnionym nawrotem miejscowym po uprzednim leczeniu metodą teleradioterapii, brachyterapii lub leczeniu ogniskowym (II, B).

Leczenie odroczone

Leczenie odroczone (*deferred treatment*), które obejmuje aktywny nadzór (AS, *active surveillance*) oraz baczna obserwację (WaWa, *watchful waiting*), oznacza prowadzenie obserwacji stanu chorego i wdrożenie leczenia w chwili stwierdzenia progresji raka stercza (tab. 4). Aktywny nadzór stosuje się u chorych kwalifikujących się do leczenia radykalnego, u których ryzyko progresji PC w ciągu 10 lat jest znikome. Celem takiego postępowania jest ograniczenie ryzyka niekorzystnych następstw leczenia radykalnego. W ramach AS stosuje się okresowe oznaczanie PSA, badanie stercza przez odbytnicę, a także powtarzanie mpMRI oraz biopsji stercza, aby zidentyfikować moment, w którym PC ulegnie progresji, i podjąć leczenie radykalne bez narażenia chorego na utratę szansy wyleczenia. Natomiast WaWa odnosi się do chorych na PC, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego. Ich stan ogólny i choroby współistniejące wskazują na krótki czas oczekiwanego przeżycia i sugerują, że rak stercza nie doprowadzi do skrócenia ich życia. W toku tego postępowania nadzoruje się przebieg choroby, aby zastosować leczenie paliatywne w momencie, w którym w wyniku progresji rak staje się „objawowy”.

Upowszechnienie badań mających na celu wczesne wykrycie PC, opartych na oznaczaniu PSA, przyczyniło się do rozpoznawania nowotworów, których znaczenie kliniczne jest znikome [159]. Wyliczono, że 15-letnia śmiertelność swoista dla wykrytego w ten sposób PC, którego złośliwość w skali ISUP nie przekracza G2, wynosi niespełna 7% [159]. Szacuje się, że prawie połowa

nowotworów rozpoznanych w toku skriningu mogłaby stanowić podstawę leczenia odroczonego.

Aktywny nadzór

Dotychczas nie opublikowano wyników badania mającego randomizowany charakter, w którym mężczyzn objętych aktywnym nadzorem porównano by do chorych leczonych radykalnie. Wybrane badania prospektywne, w których ocenie poddano liczne grupy mężczyzn przedstawiono w tabeli 5 [160–162]. Zazwyczaj dotyczą one chorych na raka małego ryzyka. Poszczególne prace różnią się między sobą zarówno pod względem kryteriów kwalifikacji, jak i sposobów definiowania progresji PC. Z analizy tych badań wynika, że co drugi chory w ciągu 10 lat przerywa AS i rozpoczyna leczenie radykalne. Przeżycie swoiste dla raka, a także przeżycie całkowite mierzone w tym czasie są bliskie 100%.

Baczna obserwacja

W badaniach SPCG-4 (*Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4*) oraz PIVOT (*Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*) chorych na PC przydzielano losowo do ramienia poddawanego RP bądź ramienia poddanego wyłącznie obserwacji [163, 164]. W pierwszym z wymienionych badań zauważono, że przeżycie swoiste dla raka, a także przeżycie całkowite były istotnie dłuższe w grupie mężczyzn poddanych RP niż w grupie mężczyzn poddanych obserwacji, przy czym krzywe opisujące owe zjawiska zaczęły się wyraźnie separować dopiero po upływie 10 lat. Ponadto skuteczność leczenia chirurgicznego malała wraz z wiekiem operowanych mężczyzn: u chorych w wieku > 65 lat wyniki leczenia w obu ramionach przedstawiały się podobnie. W drugim z wymienionych badań poczyniono podobne obserwacje. Ryzyko zgonu z powodu PC uległo zmniejszeniu o 10,5% w grupie mężczyzn leczonych chirurgicznie jedynie z powodu raka umiarkowanego lub dużego ryzyka. Niemniej w obu badanych grupach śmiertelność swoista dla PC była wielokrotnie mniejsza niż śmiertelność całkowita. Podczas 10-letniej obserwacji

Tabela 4. Charakterystyka aktywnego nadzoru i bacznej obserwacji

	Aktywny nadzór	Baczna obserwacja
Intencja	Leczenie radykalne	Leczenie paliatywne
Schemat postępowania	Okresowa ocena DRE, PSA, mpMRI oraz biopsja stercza	W zależności od stanu chorego, w tym od obecności objawów/dolegliwości
Oczekiwane przeżycie	> 10 lat	< 10 lat
Cel postępowania	Uniknięcie działań niepożądanych leczenia radykalnego bez wpływu na przeżycie	Ograniczenie ryzyka działań niepożądanych leczenia
Kryteria kwalifikacji	Głównie rak stercza małego ryzyka	Może dotyczyć każdego stadium raka stercza

DRE (*digital rectal examination*) — badanie fizykalne stercza przez odbytnicę; PSA (*prostate specific antigen*) — antygen swoisty dla stercza; mpMRI (*multiparametric resonance imaging*) — wieloparametryczny rezonans magnetyczny

Tabela 5. Wybrane badania dotyczące aktywnego nadzoru

	PRIAS [160]	Toronto [161]	Johns Hopkins [162]
Liczba chorych	5302	993	1298
Mediana wieku	66	68	66
Mediana obserwacji (miesiące)	120	77	60
Kryteria kwalifikacji	Rak małego ryzyka (99% chorych ≤ 2 rdzenie z rakiem)	Rak małego (75%) bądź umiarkowanego (25%) ryzyka (69% chorych ≤ 2 rdzenie z rakiem)	Rak małego ryzyka [mediana (+) rdzeni = 1]
Kryteria progresji			
PCa			
Zwiększenie złośliwości	34% (po 5 latach) 41% (po 20 latach)*	9,5%	15,1%
Zwiększenie PSA	–	11,7%	
Wybór chorego	5%	1,6%	8%
Odsetek tych, u których rozpoczęto leczenie	52% (po 5 latach) 73% (po 10 latach)	36,5% po 10 latach	50% po 10 latach
Odsetek chorych z przerzutami	0,2%	3,1% (1,8% — przerzuty odległe; 1,3% — zmienione węzły chłonne) 6,6% u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka	0,15% — przerzuty odległe 0,08% — zmienione węzły chłonne
Przeżycie swoiste dla raka (CSS)	> 99% (po 10 latach)	98% (po 10 latach)	99,9% (po 10 latach)
Przeżycie całkowite (OS)	–	80% (po 10 latach)	93% (po 10 latach)

*złośliwość w skali ISUP > 1 (Gleason > 6) i/lub więcej niż 2 rdzenie zajęte przez raka

prawie połowa mężczyzn w każdym z ramion zmarła. Na podstawie wyników powyższych prac trudno byłoby uzasadnić wdrożenie leczenia chirurgicznego u mężczyzn z krótszym niż 10-letni okresem spodziewanego przeżycia, u których rozpoznano raka ograniczonego do stercza, szczególnie wtedy, gdy ma on cechy choroby małego ryzyka.

Rekomendacje

- Aktywny nadzór:
- Zaleca się u mężczyzn z oczekiwanym czasem przeżycia ≥ 10 lat, u których rozpoznano raka małego ryzyka (II, B).
 - Można rozważyć u wybranych mężczyzn z oczekiwanym czasem przeżycia ≥ 10 lat, u których rozpoznano raka umiarkowanego ryzyka, jeśli wielkość guza (≤ 3 zajętych przez raka rdzeni, $\leq 50\%$ powierzchni rdzenia zajętego przez raka), gęstość PSA i udział utkania 4 według skali Gleasona ($< 10\%$ powierzchni raka) przedstawiają się korzystnie (II, B).
 - W ramach nadzoru należy (II, B):
 - a. oznaczać PSA nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
 - b. ocenić fizykalnie stercz i wykonać mpMRI gruczołu krokowego co rok;
 - c. powtarzać biopsję gruczołu krokowego nie częściej niż co rok, przy czym biopsję weryfikującą należy wykonać u wszystkich chorych nie później niż po upływie 1–2 lat od biopsji pierwotnej.

Baczna obserwacja:

- Polega na corocznej ocenie stanu chorego, kończy ją obecność dolegliwości wynikających z progresji raka (II, B).
- Zaleca się u bezobjawowych mężczyzn z oczekiwanym czasem przeżycia ≤ 5 lat, u których rozpoznano raka małego lub umiarkowanego ryzyka (II, B).
- Zaleca się u bezobjawowych mężczyzn z oczekiwanym czasem przeżycia 5–10 lat, u których rozpoznano raka małego ryzyka (II, B).
- Należy rozważyć u bezobjawowych mężczyzn z oczekiwanym czasem przeżycia 5–10 lat, u których rozpoznano raka umiarkowanego ryzyka (II, B).
- Należy rozważyć u bezobjawowych mężczyzn z oczekiwanym czasem przeżycia ≤ 5 lat, u których rozpoznano raka dużego ryzyka i raka przerzutowego (II, B).
- Leczenie rozpoczyna się w razie wystąpienia dolegliwości.

Terapia ogniskowa raka stercza

Efektem rosnącej świadomości społecznej i poprawy metod diagnostycznych jest identyfikacja mężczyzn na wcześniejszym etapie choroby, z większą skłonnością do jednoogniskowej lub jednostronnej choroby [165–168]. Głównym celem terapii ogniskowej raka stercza jest

selektywna ablacja guzów przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności poprzez oszczędzenie pęczków nerwowo-naczyniowych, zwieracza oraz cewki moczowej [169–171].

Do technologii ablacyjnych używanych do terapii ogniskowej należą: krioterapia — ogniskowa kriochirurgiczna ablacja gruczołu krokowego (CSAP, *cryosurgical ablation of the prostate*), HIFU (*high intensity focused ultrasound*), terapia fotodynamiczna (PDT, *photodynamic therapy*), elektroporacja i ogniskowa radioterapia za pomocą brachyterapii lub technologii CyberKnife® Robotic Radiosurgery System (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA).

W jedynym dotyczącym terapii ogniskowej badaniu randomizowanym porównano terapię ogniskową z zastosowaniem PDT z aktywną obserwacją u mężczyzn z PC bardzo niskiego ryzyka [172]. W badaniu tym, przy medianie obserwacji wynoszącej 24 miesiące, mniej pacjentów w ramieniu PDT w porównaniu z ramieniem AS (HR: 0,34; 95% CI: 0,24–0,46) wymagało radykalnego leczenia (6% vs. 29%; $p < 0,0001$). Ponadto więcej mężczyzn w ramieniu PDT miało negatywny wynik biopsji gruczołu krokowego po dwóch latach niż mężczyźni w ramieniu AS (RR: 3,67; 95% CI: 2,53–5,33). Zaktualizowane wyniki z 2018 roku pokazały, że korzyści te utrzymywały się po 4 latach [173]. Nie można jednak nie wspomnieć o ograniczeniach badania. Zwraca uwagę niewłaściwe porównywanie interwencji mającej na celu zniszczenie tkanki nowotworowej u mężczyzn z PCa niskiego ryzyka z interwencją mającą na celu przede wszystkim uniknięcie niepotrzebnego leczenia u chorych na PC niskiego ryzyka. Co więcej, zaobserwowano niezwykle wysoki wskaźnik progresji choroby u mężczyzn z PC niskiego ryzyka w ramieniu AS (58% w ciągu 2 lat). Warto również zwrócić uwagę na to, że więcej pacjentów w ramieniu AS zdecydowało się na radykalną terapię bez wskazań klinicznych, co mogło być czynnikiem zakłócającym. Wreszcie pacjenci z ramienia AS nie zostali poddani biopsji potwierdzającej ani badaniu mpMRI, co jest niezgodne z aktualnymi zaleceniami.

Brak jest dobrej jakości dowodu naukowego porównującego wyniki onkologiczne i czynnościowe terapii ogniskowych i standardowego radykalnego leczenia zalecanego dla zlokalizowanego PC [RP i radioterapia (RT)]. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie sieciowej z 2015 roku nie wykazano istotnych różnic w odsetkach 3-letnich przeżyć wolnych od wznowy biochemicznej pomiędzy CSAP vs. RP lub RT [174]. Późniejszy przegląd systematyczny z 2017 roku dotyczący skuteczności terapii ogniskowej w zlokalizowanym PC [175] uwzględnił dane 3230 pacjentów z 37 badań wykorzystujących różne źródła energii, w tym HIFU, CSAP, PDT, śródmiąższową termoterapię laserową, ogniskową brachyterapię, nieodwracalną elektroporację i ablację częstotliwościami radiowymi. Ogólna jakość danych naukowych objętych tym przeglądem była niska,

z uwagi na często jednoośrodkowy, nieporównawczy i retrospektywny charakter tych badań, oraz z powodu niejednorodności terapii, strategii obserwacji oraz sposobu raportowania wyników i czasu trwania obserwacji. Chociaż przegląd sugeruje, że terapia ogniskowa ma korzystny krótko- i średniookresowy profil toksyczności to jej skuteczność onkologiczna nie została jednoznacznie zweryfikowana ze względu na brak prospektywnych badań porównujących metody leczenia ogniskowego ze standardowymi interwencjami, takimi jak RP i RT.

Przegląd systematyczny, obejmujący badania porównawcze oceniające ogniskową terapię ablacyjną w porównaniu z leczeniem radykalnym, AS lub alternatywną ogniskową terapią ablacyjną, został opublikowany w 2021 roku [176]. Spośród 1119 zidentyfikowanych artykułów do przeglądu włączono tylko 4 badania pierwotne oraz 10 przeglądów systematycznych. Dane porównawcze dotyczące skuteczności terapii ogniskowej były niejednoznaczne. Słaba była jakość danych, duże ryzyko błędu systematycznego, brak wyników długoterminowych i brak zewnętrznej walidacji nie pozwalały jednoznacznie zweryfikować korzyści z leczenia ogniskowego.

Podsumowując, jakość dowodów na skuteczność kliniczną technik ogniskowych w leczeniu PC w porównaniu ze standardowymi opcjami leczenia radykalnego zlokalizowanego PC jest niska. Nie ma wystarczających danych uzasadniających zastosowanie metod leczenia ogniskowego w rutynowej praktyce klinicznej.

Obserwacja po zakończonym leczeniu

Uzasadnieniem obserwacji pacjentów po zakończonym leczeniu jest ocena wczesnych i odległych wyników onkologicznych, kontrola przestrzegania zaleceń terapeutycznych i umożliwienie rozpoczęcia dalszego leczenia, gdy jest ono konieczne. Ponadto obserwacja po zakończonym leczeniu pozwala na rozpoznanie i monitorowanie powikłań oraz rozpoczęcie wsparcia psychologicznego, gdy okazuje się ono niezbędne [26].

Obserwacja po leczeniu miejscowym

W poniższym paragrafie przez leczenie miejscowe rozumie się RP lub radykalną radioterapię [zarówno metodami teleradioterapii, np. radioterapia wykorzystująca wiązkę intensywnie modulowaną (IMRT, *intensity modulated radiotherapy*) plus IGRT, jak i brachyterapii, np. *low dose rate* (LDR), *high dose rate* (HDR)] albo dowolne ich połączenie.

Wywiad lekarski

Dokładny wywiad lekarski powinien być pierwszym elementem każdej wizyty kontrolnej. Powinien on uwzględniać objawy progresji, wznowy lub nawrotu

choroby, powikłania związane z leczeniem i aspekty psychologiczne (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych/depresji u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego) [26, 177].

Badanie fizykalne

Badanie palcem przed odbytem może ujawnić wznówę miejscową choroby bez współistniejącego wzrostu stężenia PSA. Brak wzrostu stężenia PSA ze współistniejącymi klinicznymi cechami progresji choroby w DRE jest jednak rzadkie i zasadniczo spotykane wyłącznie u pacjentów z nietypowymi niskozróżnicowanymi nowotworami gruczołu krokowego [178].

Oznaczenie stężenia PSA

Oznaczenie stężenia PSA jest podstawową metodą obserwacji po zakończonym leczeniu miejscowym [26]. Podczas gdy wartości odcięcia stężenia PSA zależą od rodzaju zastosowanego leczenia miejscowego, wzrost stężenia PSA prawie zawsze poprzedza kliniczną wznówę choroby nowotworowej [179]. Kluczowym pytaniem jest ustalenie, kiedy wzrost stężenia PSA jest istotny klinicznie, ponieważ nie wszystkie wzrosty stężenia PSA mają taką samą wartość kliniczną [180]. Nie przeprowadzono do tej pory wiarygodnych prospektywnych badań dotyczących optymalnych odstępów czasowych w oznaczaniu stężenia PSA.

Obecnie uznaje się, że oznaczenie stężenia PSA w połączeniu z DRE stanowią najbardziej optymalne połączenie w monitorowaniu chorych po zakończonym leczeniu miejscowym [26], mimo okresowego kwestionowania słuszności regularnego wykonywania DRE w obserwacji pacjentów zarówno po leczeniu chirurgicznym [181], jak i radioterapii [182].

Monitoring PSA po RP

Po zabiegu RP oczekuje się, że PSA będzie niewykrywalne już 2 miesiące po operacji [183]. PSA oznaczany jest zwykle w 3. miesiącu od zabiegu, następnie co 6 miesięcy przez pierwsze 3 lata, kolejno co rok, ale dowody naukowe na poparcie przedstawionego schematu czasowego są niskiej jakości [184] i opierają się głównie na obserwacji, że wczesne nawroty częściej wiążą się z szybszą progresją [87, 180, 185]. Należy również pamiętać, że wzrost stężenia PSA może nastąpić po długim okresie od leczenia początkowego (nawet do 20 lat) i często zależy od wyjściowej grupy ryzyka.

Używanie ultraczułych oznaczeń stężenia PSA w rutynowej obserwacji chorych po zabiegu RP pozostaje kontrowersyjne. Mężczyźni z PSA nadir < 0,01 ng/ml mają wysokie (96%) prawdopodobieństwo braku nawrotu choroby w ciągu 2 lat [186]. Stężenia PSA po zabiegu RP > 0,01 ng/ml warto skorelować z innymi danymi klinicznymi, takimi jak stopień złośliwości i stan marginesu chirurgicznego, które mogą pomóc w dokład-

niejszym przewidywaniu dalszego wzrostu stężenia PSA i w konsekwencji być przydatne do ustalenia indywidualnych odstępów czasowych obserwacji pacjentów [87]. Oprócz oznaczania samego stężenia PSA, korzystne może być również obliczanie PSA-DT, szczególnie przed osiągnięciem stężenia PSA 0,2 ng/ml, pomagając w identyfikacji kandydatów do wczesnej interwencji [187]. Monitorowanie stężenia PSA po ratunkowej radioterapii odbywa się w podobnych odstępach czasowych, a wczesny i szybki jego wzrost przewiduje szybszą progresję [185] i jest skorelowany z przeżyciem wolnym od przerzutów i swoistym dla raka [188].

Monitoring PSA po radykalnej radioterapii

Po radykalnej radioterapii stężenie PSA obniża się wolniej niż po zabiegu RP. Nadir PSA < 0,5 ng/ml wiąże się z korzystnym wynikiem po leczeniu radioterapeutycznym, chociaż optymalna wartość odcięcia pozostaje kontrowersyjna [90], a czas do osiągnięcia nadiru PSA może wynosić 3 lata lub więcej. Zgodnie z definicją RTOG-ASTRO *Consensus Conference Phoenix 2006* za niepowodzenie leczenia radioterapeutycznego uznaje się wzrost stężenia PSA o 2 ng/ml powyżej nadiru [91]. Definicja ta dotyczy również pacjentów, którzy otrzymali hormonoterapię uzupełniającą.

TRUS, scyntygrafia kośćca, TK, MRI i PET/TK

Wymienione techniki obrazowania aktualnie nie znajdują zastosowania w monitorowaniu chorych po zakończonym leczeniu miejscowym, dopóki nie odnotowuje się wzrostu stężenia PSA. Obrazowanie jest uzasadnione tylko u pacjentów, u których jego wynik będzie miał wpływ na decyzję dotyczącą dalszego leczenia, np. w przypadku wznowy biochemicznej lub pacjentów objawowych.

Czas monitorowania

U większości pacjentów, u których leczenie miejscowe się nie powiodło, choroba ponownie ujawni się w ciągu 7 lat od zakończenia leczenia miejscowego [189]. Pacjenci powinni być ściślej obserwowani w początkowym okresie po leczeniu, kiedy ryzyko niepowodzenia jest największe. Zaleca się przeprowadzanie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego z DRE oraz oznaczenie stężenia PSA co 6 miesięcy przez 3 lata, a następnie co rok [26]. Obecnie nie wiadomo, czy można zaprzestać monitorowania chorych, jeśli PSA pozostaje niewykrywalne (po leczeniu chirurgicznym) lub stabilne (po leczeniu radioterapeutycznym).

Szacowanie przeżycia wolnego od przerzutów i przeżycia swoistego dla raka w przypadku nawrotu po leczeniu pierwotnym może pomóc zindywidualizować decyzje dotyczące dalszego monitorowania [180, 190]. Ponadto wyniki retrospektywnych badań pokazały, że nawet u mężczyzn z PSA-DT mniejszym niż 10 miesięcy

po RP, którzy zdecydują się na odroczenie leczenia, mediana przeżycia wolnego od przerzutów wyniosła 192 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 204 miesiące, co wskazuje na stosunkowo długie okresy bez choroby obserwowane u mężczyzn z rosnącym PSA po leczeniu miejscowym [191].

Bardzo rzadko obserwuje się wznowę choroby, która jest objawowa bez jednoczesnego wzrostu stężenia PSA. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie ma typowych objawów wznowy raka gruczołu krokowego; objawy te mogą ponadto różnić się między chorymi. Do kluczowych objawów, które mogą sugerować nawrót choroby i wymagają poszerzenia diagnostyki z oznaczeniem stężenia PSA, należą: bóle kości, krwimocz, postępujące dolegliwości związane z utrudnionym oddawaniem moczu, postępujący obrzęk dolnej części ciała, postępujące dolegliwości jelitowo-żołądkowe, uporczywe zmęczenie, sarkopenia lub niewyjaśniona utrata wagi ciała [192].

Podsumowanie

Rosnące stężenie PSA należy odróżnić od klinicznie istotnej wznowy/nawrotu choroby nowotworowej. Stężenie PSA, które najlepiej przewiduje ryzyko pojawienia się choroby przerzutowej po leczeniu zabiegowym wynosi $> 0,4$ ng/ml, a po leczeniu radioterapeutycznym (\pm ADT) $> \text{PSA nadir} + 2$ ng/ml.

Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym w połączeniu ze wzrostem stężenia PSA sugerują co najmniej wznowę miejscową.

Rekomendacje

- Rutynowa obserwacja bezobjawowych pacjentów po leczeniu miejscowym powinna uwzględniać co najmniej dokładny wywiad lekarski oraz oznaczenie stężenia PSA (II, B).
- W przypadku wznowy/nawrotu choroby nowotworowej, należy wykorzystać metody obrazowania tylko wtedy, gdy ich wynik wpłynie na planowanie leczenia (II, C).

Obserwacja w trakcie stosowania deprywacji androgenowej

Deprywacja androgenowa (ADT) jest stosowana w różnych sytuacjach u chorych z rakiem stercza: jako leczenie adjuwantowe u osób z potwierdzeniem zajęcia węzłów chłonnych po zabiegu RP z rozszerzoną limfadenektomią; w połączeniu z radioterapią w przypadku choroby zlokalizowanej lub miejscowo zaawansowanej; przy wznowie biochemicznej; lub w przypadku choroby przerzutowej, często w połączeniu z innymi metodami leczenia. W prognozie długoterminowej choroba nieuchronnie stanie się jednak oporna na kastrację [26].

Informacje zawarte w tym paragrafie odnoszą się tylko do chorych stosujących wyłącznie ADT. W przypadku raka opornego na kastrację lub choroby przerzutowej monitoring podczas stosowania ADT, najczęściej w połączeniu z innymi sposobami terapii, powinien zostać zindywidualizowany.

Regularna obserwacja chorych stosujących ADT jest obowiązkowa i nie może zostać zastąpiona wyłącznie przez badania obrazowe lub laboratoryjne. Badania dodatkowe powinny zostać ograniczone do tych, które mogą pomóc w podjęciu ewentualnych decyzji terapeutycznych.

Cel obserwacji

Głównymi celami obserwacji pacjentów otrzymujących ADT jest kontrola przestrzegania zaleceń terapeutycznych, monitorowanie odpowiedzi na leczenie, wczesne wykrywanie działań niepożądanych oraz zmiana/rozpoczęcie nowego leczenia w przypadku pojawienia się oporności na kastrację. Po rozpoczęciu ADT zaleca się, aby pacjenci byli oceniani co 3–6 miesięcy. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych ADT zaleca się zindywidualizowanie dalszego monitoringu.

Pacjenci stosujący ADT wymagają regularnych oznaczeń stężenia testosteronu, kreatyniny i hemoglobiny oraz okresowych kontroli czynności wątroby, parametrów metabolicznych i zdarzeń kostnych/masy kostnej. Toksyczność ADT może być niezależna od stadium choroby.

Testosteron

Monitorowanie stężenia testosteronu w surowicy krwi powinno być standardem u mężczyzn otrzymujących ADT. Za kastracyjne uznaje się stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl, a wielu mężczyzn osiąga stężenie testosteronu < 20 ng/dl. Należy jednak pamiętać, że 13–38% pacjentów nie osiągnie kastracyjnego stężenia testosteronu [183].

Obecnie proponuje się, aby stężenie testosteronu u mężczyzn stosujących ADT oznaczać co 3–6 miesięcy, aby mieć pewność, że osiągnięto i utrzymuje się kastracyjne stężenie testosteronu. W przypadku nieosiągnięcia kastracyjnego stężenia testosteronu, należy rozważyć zmianę ADT (na innego agonistę lub antagonistę LHRH — *luteinizing hormone release hormone*) albo orchiektomię. U pacjentów z potwierdzonym wzrostem stężenia PSA i/lub progresją kliniczną, we wszystkich przypadkach należy ponownie ocenić stężenie testosteronu w surowicy w celu potwierdzenia stanu oporności na kastrację. Ponadto, suboptymalne kastracyjne stężenie testosteronu powinny być potwierdzone spektrometrią mas lub testami immunologicznymi [193, 194].

Kreatynina

Monitorowanie stężenia kreatyniny oraz oznaczanie GFR jest przydatne, ponieważ ich nieprawidłowe wartości mogą wskazywać na niedrożność moczowodu lub przewlekłe zatrzymanie moczu.

Hemoglobina

Obniżenie stężenia hemoglobiny jest częstym powikłaniem ADT. Znaczący spadek po 3 miesiącach stosowania ADT koreluje z krótszym całkowitym przeżyciem. Może wyjaśniać również znaczne zmęczenie, chociaż należy wziąć pod uwagę także inne przyczyny [195].

Czynność wątroby

Monitorowanie czynności wątroby pomaga rozpoznać toksyczne uszkodzenie tego narządu będące niekiedy działaniem niepożądanym ADT. Mężczyźni stosujący ADT powinni mieć oznaczane transaminazy wątrobowe co najmniej raz w roku, a w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia częściej, ponieważ w dużych badaniach prospektywnych zaburzenia czynności wątroby obserwowano stosunkowo wcześniej u większości pacjentów [26].

Parametry metaboliczne

Do najpoważniejszych działań niepożądanych ADT należą zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe, problemy ze zdrowiem psychicznym i resorpcja kości.

Wszyscy pacjenci planujący stosowanie ADT oraz już stosujący ADT powinni być poddawani regularnym badaniom przesiewowym w kierunku cukrzycy, i mieć oznaczone zarówno stężenie glukozy na czczo, jak i HbA_{1c}. Ponadto zalecane jest rutynowe oznaczanie stężenia lipidów w surowicy krwi. Mężczyźni z upośledzoną tolerancją glukozy i/lub cukrzycą powinni zostać skierowani do lekarza endokrynologa. Dodatkowo mężczyźni z wywiadem chorób sercowo-naczyniowych oraz mężczyźni w wieku powyżej 65 lat powinni zostać skonsultowani kardiologicznie przed rozpoczęciem ADT. Mężczyźni otrzymujący ADT są narażeni na większe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego, dlatego też powinni być regularnie kontrolowani w tym względzie [196].

Zdarzenia kostne/masa kostna

Deprywacja androgenowa zwiększa ryzyko osteoporozy oraz powikłanych złamań, szczególnie u starszych mężczyzn. Obecnie jest dostępnych kilka kalkulatorów pomocnych w identyfikacji mężczyzn zagrożonych powikłaniami osteoporotycznymi [np. *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX score), *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST), *Osteoporosis Risk Assessment Instrument* (ORAI), *Osteoporosis Index of Risk* (OSIRIS), *Osteoporosis Risk Estimation* (SCORE)], nie są one jednak zwalidowane dla chorych otrzymujących ADT [26].

Monitoring kostny w kierunku osteoporozy powinien być wykonywany przy użyciu absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*) [197, 198]. Zidentyfikowanie osteoporozy powinno skłaniać do rozpoczęcia terapii antyresorpcyjnej. Jeśli się jej nie stosuje, badanie DEXA należy wykonywać regularnie, przynajmniej co 2 lata [199].

Wystąpienie złamania osteoporotycznego jest bezwzględny wskazaniem do rozpoczęcia terapii antyresorpcyjnej. Stężenia witaminy D i wapnia powinny być regularnie monitorowane w trakcie stosowania ADT, z wykorzystywaniem suplementów witaminy D i wapnia przy obniżonych stężeniach.

Styl życia, funkcje poznawcze i zmęczenie

Pacjentów stosujących ADT należy poinformować o korzystnych działaniach ćwiczeń fizycznych, pozwalających uniknąć toksyczności związanej z ADT [200]. Może ona również wpływać na zdrowie psychiczne i funkcje poznawcze, a mężczyźni stosujący ADT 3-krotnie częściej zgłaszają depresję [201]. Dbłość o zdrowie psychiczne powinna zatem stanowić integralną część obserwacji w trakcie otrzymywania ADT. Stosowanie jej zwiększa również ryzyko przewlekłego zmęczenia; zwykle pojawia się ono w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, z czasem jednak może się nasilać [202].

Podsumowanie

Stężenie kastracyjne testosteronu wynosi < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l).

Rekomendacje

- Chorzy stosujący ADT powinni być regularnie monitorowani, nie rzadziej niż co 6 miesięcy (II, B).
- Chorzy stosujący ADT powinni mieć regularnie oznaczane stężenia PSA, testosteronu, kreatyniny, hemoglobiny, transaminaz wątrobowych, fosfatazy alkalicznej, lipidów, glukozy oraz HbA_{1c} (II, B).
- U chorych planowanych do długoterminowej ADT należy ocenić gęstość mineralną kości przed rozpoczęciem leczenia w celu oceny ryzyka złamań (II, B).
- U chorych otrzymujących ADT należy monitorować objawy związane z zespołem metabolicznym, który może być efektem ubocznym ADT (II, B).
- W przypadku podejrzenia progresji choroby, konieczna jest ponowna ocena stadium zaawansowania, a dalsza obserwacja powinna być dostosowana/zindywidualizowana (II, C).

Radykalna radioterapia raka stercza

Współczesna radioterapia, obok chirurgii, jest podstawową metodą miejscowego leczenia raka stercza stosowaną zarówno we wczesnym, jak i bardziej zaawan-

sowanym stadium choroby, kiedy nowotwór zajmuje także pęcherzyki nasienne i/lub układ chłonny miednicy. Przełomem w RT było wprowadzenie nowoczesnych technik napromieniania, takich jak trójwymiarowa RT konformalna (3D CRT, *3 dimensional conformal radiation therapy*) oraz RT wykorzystująca wiązkę intensywnie modulowaną (IMRT) oraz jej bardziej technologicznie zaawansowaną odmianą, którą jest dynamiczna radioterapia łukowa (VMAT, *volumetric modulated arc therapy*). Rozwój tych technik umożliwił bezpieczne eskalowanie dawki terapeutycznej, a wyniki szeregu randomizowanych badań klinicznych potwierdziły jednoznacznie wyższą skuteczność RT w ograniczeniu wznowy biochemicznej w przypadku zastosowania eskalacji dawki (tab. 6) [203–208].

Wzrost efektywności RT ściśle zależy od możliwości precyzyjnego dostarczania wysokiej dawki terapeutycznej w objętość nowotworu, co znacząco uległo poprawie w wyniku zastosowania RT z kontrolą obrazowaniem (IGRT, *image guided radiotherapy*) [209, 210]. Obrazowanie podczas RT w połączeniu z IMRT lub VMAT stanowi obecnie metodę referencyjną współczesnej radykalnej RT u chorych na PC. Leczenie z jednoczesnym obrazowaniem (IMRT-IGRT) charakteryzuje większa dokładność dostarczenia dawki w objętość gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych czy węzłów chłonnych i jednocześnie stwarza warunki do ograniczenia dawki w tkankach zdrowych (*organs at risks*). Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy wskazują, że codzienna kontrola obrazowa (IGRT) procesu RT w sto-

sunku do cotygodniowej znacząco poprawia kontrolę biochemiczną oraz czas do wystąpienia progresji raka, jak również zmniejsza intensywność wczesnych i późnych działań niepożądanych ze strony odbyticy [211]. W związku z tym zaleca się w definitywnej RT stosowanie obrazowania podczas realizacji każdej sesji napromieniania (codziennie).

Ograniczenie napromieniania tkanek zdrowych i jednocześnie zwiększenie dawki w guzie nowotworowym jest priorytetem współczesnej RT. Odzwierciedleniem powyższego jest prowadzenie badań klinicznych, oceniających efektywność dalszej eskalacji dawki w ognisku raka cechującym się największym ryzykiem wznowy (DIL, *dominant intraprostatic lesion*) z zastosowaniem na przykład nowoczesnej technologii łączącej obrazowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI) i przyśpieszacza liniowego służącego do dostarczania dawki terapeutycznej [210]. Wyniki ostatnio opublikowanego randomizowanego badania klinicznego FLAME dostarczyły dowodów na to, że eskalacja dawki w ognisku DIL jest bezpieczna (brak różnic w intensywności objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego), a jednocześnie umożliwia uzyskanie istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (tab. 6). W związku z tym powyższe podejście terapeutyczne polegające na zwiększeniu dawki w wybranej objętości gruczołu krokowego przy jednoczesnym utrzymaniu bezpiecznych progów dawki dla narządów krytycznych jest obecnie jednym z preferowanych sposobów eskalacji dawki.

Tabela 6. Randomizowane badania kliniczne oceniające radioterapię z eskalacją dawki w raku gruczołu krokowego

Badanie	N	Dawka (Gy)	Powikłania późne ze strony układu moczowego (stopień 2+)	Powikłania późne ze strony układu pokarmowego (stopień 2+)	Kontrola biochemiczna w 5-letnim okresie obserwacji
M.D. Anderson [203]	301	70 vs. 78	8 vs. 13% p = ns	13 vs. 26% p = 0,013	73 vs. 50% (p = 0,042)
PROG-ACR 95-09 (Zietman 2005) [204]	392	70,2 vs. 79,2	18 vs. 20% p = ns	8 vs. 17% p = 0,005	83 vs. 68% (p < 0,001)
Dutch Trial (2014) [205]	664	68 vs. 78	40 vs. 41% p = ns	25 vs. 35% p = 0,04	61 vs. 43% p = 0,045
MRC RT01 (2014) [206]	893	64 vs. 74	8 vs. 11% p = ns	24 vs. 33% p = 0,005	55 vs. 43% (p < 0,001)
RTOG 0126 (Michalski 2008) [207]	1499	70,2 vs. 79,2	10 vs. 15% p = 0,001	16 vs. 22% p = 0,006	70 vs. 55% Przerzuty odległe 6 vs. 4% (p = 0,05)
FLAME Trial [208]	571	77 (35 fx 2,2 Gy) vs. 77 (35 fx) + focal boost (up to 18 Gy)			92% vs. 85% (p = ns) Przeżycia swoiste: p = 0,49

Tabela 7. Randomizowane badania kliniczne oceniające umiarkowaną frakcjonowaną radioterapię raka gruczołu krokowego

Badanie	N	Pośrednie ryzyko (%)	Dawka całkowita	Dawka frakcyjna	ADT	5-letnie niepowodzenia biochemiczne (%)
CHHiP (Dearnaley) [211]	321	73	74 Gy	2 Gy	97%	88
			60 Gy	3 Gy		91
			57 Gy	3 Gy		86
HYPRO Trial (Dutch trial) [212]	820	26	78 Gy	2 Gy	67%	77
			64,6 Gy	3,4 Gy		81
PROFIT (Catton) [213]	1206	28 (GS 4 + 3)	78 Gy	2 Gy	95%	79
			60 Gy	3 Gy		79
RTOG 0415 (Lee) [214]	1115	0	70 Gy	1,8 Gy	Nie	85
			73,8 Gy	2,5 Gy		86

ADT (*androgen deprivation therapy*) — deprivacja androgenowa

Radioterapia wykorzystująca konwencjonalny sposób frakcjonowania

Wraz z wprowadzeniem nowoczesnej RT opublikowano szereg wyników badań randomizowanych, w których oceniono znaczenie eskalacji dawki (tab. 6). Między innymi w modelowym badaniu *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0126, które wpisuje się w podsumowanie wniosków wielu przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących eskalacji dawki u chorych na PC niskiego i pośredniego ryzyka, porównano w ramieniu doświadczalnym RT z zastosowaną wysoką dawką (79,2 Gy) do standardowej dawki (70,2 Gy). W wynikach tego badania uwagę zwraca relatywnie niski odsetek zgonów z powodu PC (niska dawka — 5,5% vs. wysoka dawka — 3,5%). Natomiast dominującą grupę zgonów stanowiły te niezwiązane z rakiem stercza (ramię z niską dawką — 33% vs. ramię z wysoką dawką — 34,4%, brak różnic statystycznych). Potwierdzono bezspornie, że eskalacja dawki przekłada się na istotną statystycznie poprawę przeżyć oraz przeżyć wolnych od wystąpienia przerzutów odległych w okresie 10-letniej obserwacji od zakończenia leczenia (8 vs. 5%, $p = 0,03$) [207]. Biorąc powyższe pod uwagę, można założyć, że w grupie chorych młodszych, u których spodziewany czas życia wynosi > 10 lat, zastosowanie wyższej dawki może przełożyć się na poprawę przeżyć całkowitych lub swoistych dla PC. W związku z tym nasuwa się bardzo ważna konkluzja praktyczna, że jednym z istotnych parametrów decydujących o wyborze strategii leczenia raka stercza, w tym też doboru dawki całkowitej, powinien być szacowany czas przeżycia wynikający w dużej części z obecności lub braku istotnych schorzeń współistniejących.

Obecnie w konwencjonalnym sposobie napromieniania (1,8–2,0 Gy) dawki całkowite powinny zawierać się w przedziale od 76 do 81 Gy aplikowanej w technice IMRT-IGRT lub VMAT-IGRT.

Radioterapia umiarkowanie hipofrakcjonowana

W ocenie chorych jednym z negatywnych aspektów RT z wiązek zewnętrznych jest długi czas leczenia, niekiedy wynoszący 2 miesiące. Pojawiło się zatem wiele sposobów skrócenia czasu terapii poprzez zastosowanie umiarkowanej, hipofrakcjonowanej RT (zakres dawki frakcyjnej 2,4–3,4 Gy), co przekłada się na podanie niższej dawki całkowitej, jednak radiobiologicznie dawka taka jest równoważna klasycznie frakcjonowanej. Obecnie istnieją bardzo silne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych (poziom 1.), które wskazują na dobrą tolerancję takiego leczenia przy jednoczesnej równoważności efektu onkologicznego klasycznie frakcjonowanej RT (1,8–2,0 Gy) (tab. 7) [211–214].

Radioterapia ultrahipofrakcjonowana, radioterapia stereotaktyczna

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowoczesnych technik napromieniania, takich jak stereotaktyczna radioterapia (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*), wykorzystujących bardzo precyzyjne dostarczanie dawki z bardzo dużym gradientem jej spadku poza sterczem oraz zapewnieniem precyzyjnej kontroli dostarczania dawki promieniowania w objętości tarczowej, pozwoliło na bezpieczne zastosowanie bardzo wysokich dawek frakcyjnych (ultrahipofrakcjonowanych) podawanych w znacznie krótszym ogólnym czasie leczenia. Generalnie za ultrafrakcjonowane dawki uważa się dawki frakcyjne przekraczające 5 Gy w liczbie do 5 frakcji, jednak w tym względzie mogą istnieć pewne odstępstwa, gdzie dawki frakcyjne $> 3,4$ Gy już są traktowane jako ultrahipofrakcjonowane. W przypadku klasycznie frakcjonowanej RT dawki całkowite zawierają się w przedziale 78–80 Gy, co przekłada się na 39–40 frakcji i całkowity czas leczenia wynoszący 8 tygodni. W przypadku zasto-

Tabela 8. Wyniki badań prospektywnych z zastosowaniem ultrafrakcjonowanej radioterapii

Ośrodek	N	Schemat (Gy × frakcja)	Grupa ryzyka	Czas przeżycia bez wznowy	Działania niepożądane (RTOG)
Virginia Mason [215]	40	33,5 (6,7 × 5)	Niska: 100%	4 lata: 90%	Późne GU G1–2: 45% GI G1–2: 27%
Stanford [216]	67	36,25 (7,25 × 5)	Niska: 100%	3 lata: 94%	Późne GU G2: 5% GU G3: 3,5% GI G2: 2%
Pooled Analyses Consortium [217]	1100	36,25 (7,25 × 5)	Niska: 58% Pośrednia: 30% Wysoka: 11%	5 lat: Niska: 95% Pośrednia: 84% Wysoka: 81%	Spadek jakości życia według klasyfikacji EPIC w okresie kilku pierwszych miesięcy po SBRT z powrotem do poziomu sprzed leczenia po 6 miesiącach
HYPO-RT-PC (Widmark) [218]	1200	42,7 (6,1 × 7)	Pośrednie		Przeżycie bez progresji 84% w obu ramionach
PACE B (Brand) [219]	871	36,25 (7,25 × 5)	Niskie i pośrednie		GI ≥ G2 stopnia 12% vs. 10% p = 0,38 GU ≥ G2 stopnia GU 27% vs. 23% p = 0,16

GU — działania niepożądane ze strony układu moczowego; GI — działania niepożądane ze strony układu pokarmowego; G — stopień nasilenia według CTCAE; EPIC (*expanded prostate cancer index*) — kwestionariusz oceny jakości życia w zakresie funkcjonowania dolnych dróg moczowych.

sowania ultrahipofrakcjonowania liczba frakcji wynosi natomiast 4–5, a całkowity czas leczenia nie przekracza 1,5 tygodnia (4–10 dni). Wyniki badań prospektywnych wskazują, że SBRT jest obecnie metodą leczenia raka stercza, będącą bardzo dobrą alternatywą dla klasycznej RT, brachyterapii czy RP.

Dodatkowo jednym z czynników umożliwiających wykorzystanie zalet bardzo wysokiej dawki frakcyjnej jest stosowanie bardzo małego marginesu wokół gruczołu krokowego ± pęcherzyków nasiennych, co skutkuje zmniejszeniem objętości napromienianych tkanek zdrowych. Wyzwaniem jednak — przy tak małym marginesie — jest objęcie dawką całej objętości nowotworu i z tego też względu SBRT wymaga bezwzględnie zastosowania IGRT. Obecnie w dostarczaniu dawki w technice SBRT można użyć szeregu platform technologicznych, między innymi noża cybernetycznego (CyberKnife firmy Accuray), jak i klasycznych przyspieszaczy liniowych wyposażonych w urządzenia do monitorowania poprawności geometrycznej procesu napromieniania. Technika SBRT w leczeniu PC ma około 20-letnią historię, ale dopiero w 2013 roku *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) wraz z pozostałymi towarzystwami naukowymi zaakceptowały powyższą metodę jako leczenie standardowe dla PC niskiego i pośredniego ryzyka. Nadal jednak nie ma jednoznacznie zdefiniowanego najlepszego schematu napromieniania. Największe doświadczenia kliniczne są dostępne w odniesieniu do dawki frakcyjnej od 7,0–7,25 do 8,0 Gy w 5 frakcjach, co przekłada się na dawkę całkowitą od 35–36,25 do 40 Gy [215–219].

Późne powikłania ze strony układu moczowego czy pokarmowego mają podobne nasilenie jak w przypadku klasycznej RT czy BT, co potwierdzają — między innymi — ostatnio przedstawione wyniki 5-letniej oceny w randomizowanym badaniu PACE B, w którym porównywano wyniki leczenia SBRT do IMRT oraz w badaniu HYPO-RT-PC [218, 219]. Napromienianie z zastosowaniem ultrafrakcjonowanej RT jest obecnie uważane za standardowe leczenie PC w grupie niskiego, pośredniego, a nawet może być stosowane w grupie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. W odniesieniu do grup niskiego i pośredniego ryzyka dostępne są dane pochodzące z dużych liczebnie i długotrwałych badań klinicznych, które takie leczenie walidują (tab. 8) [215–219]. Natomiast w odniesieniu do SBRT dla chorych na raka wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka progresji nadal brakuje oceny wyników dla bardzo dużych liczebnie grup chorych z długim czasem obserwacji, a przede wszystkim wyników z randomizowanych badań porównujących SBRT z innymi metodami uważanymi już za w pełni zweryfikowane.

Protonoterapia

Leczenie z zastosowaniem protonoterapii (PBT, *proton beam therapy*) wzbudza w ostatnich latach dużo uwagi ze względu na potencjalną możliwość lepszej ochrony narządów krytycznych oraz zmniejszenia ryzyka wyindukowania nowotworu popromiennego w porównaniu z radioterapią fotonową [220–222]. Generalnie

w zastosowaniu PBT upatruje się ewentualnej korzyści związanej z obniżeniem ryzyka działań niepożądanych w odniesieniu do odbytnicy, pęcherza moczowego, uszkodzenia szpiku kostnego i zaburzeń mikroflory bakteryjnej jelit w sytuacji napromieniania układu chłonnego miednicy. Badania oparte na porównaniu planów leczenia (*in silico*) wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznej PBT wynikającej z niższej dawki aplikowanej w średnim i niskim zakresie dawek terapeutycznych, podczas gdy w zakresie wysokich przedziałów dawek takiej przewagi nie odnotowano. Wyniki retrospektywnych analiz dużych baz danych chorych leczonych PBT i fotonową RT nie potwierdzają jednak istotnej poprawy wyników odległych. Należy jednak pamiętać, że w takich pośrednich porównaniach mogą pojawiać się błędy, wynikające chociażby z nierównomiernego rozkładu czynników prognostycznych, a wyniki prowadzonych obecnie RCT, uwzględniając naturalny przebieg PC, będą prawdopodobnie dostępne dopiero za kilka lat. Brak wyników RCT, oceniających PBT, nie pozwala jednoznacznie wskazać miejsca PBT w leczeniu PC. Biorąc jednak pod uwagę znacznie większe koszty PBT, a z drugiej strony brak dowodów z randomizowanych badań, wskazujących na jednoznaczną przewagę tej formy terapii, obecnie RCT nie ma miejsca w rutynowym leczeniu raka stercza i w związku z tym PBT powinna być stosowana w prospektywnych badaniach klinicznych.

Miejsce radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego według klinicznego zaawansowania nowotworu

Rak gruczołu krokowego niskiego i pośredniego ryzyka progresji

W pierwszej kolejności należy podkreślić, że efekty leczenia z zastosowaniem RT są praktycznie identyczne z uzyskanymi w wyniku leczenia operacyjnego (RP) w kontekście czasu przeżycia bez nawrotu nowotworu czy ogólnego czasu przeżycia.

Obecnie coraz większe zainteresowanie wzbudza RT z wykorzystaniem techniki SBRT ze względu na możliwość biologicznej eskalacji dawki w guzie nowotworowym oraz korzystny profil toksyczności. Dodatkowymi argumentami przemawiającymi za techniką SBRT są krótki czas leczenia, brak inwazyjności oraz wyeliminowanie potrzeby hospitalizacji. Na korzyść SBRT przemawia także to, że zarówno duża objętość gruczołu krokowego, jak i uprzednio przebyty zabieg przezcewkowego usunięcia części tkanki gruczołu krokowego (TURP, *transurethral resection of the prostate*) nie stanowią znaczącego przeciwwskazania do tej formy leczenia.

Bardzo ważnym elementem oceny metody leczenia jest intensywność powikłań po leczeniu oraz jakość życia u chorych na PC. W związku z tym, że czas przeżycia chorych po zastosowaniu dostępnych metod leczenia

— IMRT, SBRT, BT LDR (brachyterapia niskiej mocy dawki), BT HDR (brachyterapia wysokiej mocy dawki) jest podobny, kluczowym elementem wyboru terapii jest różnica w profilu toksyczności metody oraz jakość życia u chorych po leczeniu. Ocena jakości życia w grupie chorych na PC jest nadal dużym wyzwaniem z tego względu, że nie są dostępne wyniki z przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ze sobą wspomniane metody terapeutyczne. Jednym z kluczowych dowodów, które pozyskano w 2016 roku, są wyniki randomizowanego badania *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (ProtecT), do którego zakwalifikowano 1643 chorych na PC niskiego (58%), pośredniego (40%) i wysokiego (2%) ryzyka (tab. 9). Badanie miało na celu porównanie różnych strategii postępowania — aktywnego nadzoru, radykalnej RT i RP. Podkreślenia wymaga długi okres obserwacji chorych po leczeniu, który wyniósł 10 lat. Przeprowadzona w badaniu analiza wykazała, że pod względem efektywności onkologicznej RT jest równoważna RP [223]. Natomiast w dokonany przez Donovaną i wsp. opracowaniu wspomnianego badania, dotyczącym jakości życia, wykazano, że RT jest metodą leczenia, która w większości ocenianych aspektów jakości życia okazała się mieć przewagę w stosunku do RP w tym zakresie. Natomiast chorzy po RP zgłaszali mniej problemów ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego) [224, 225]. Podkreślenia wymaga to, że leczenie prowadzono głównie w technice 3D CRT — obecnie uznawanej za suboptymalną — oraz że nie stosowano IGRT, co współcześnie uznaje się za standard.

W grupie chorych pośredniego ryzyka należy wyróżnić podgrupę o korzystnym (*favorable*) i niekorzystnym (*unfavorable*) rokowaniu (tab. 9). W przypadku tej pierwszej rokowanie i przebieg kliniczny PC są praktycznie identyczne jak w raku o niskim ryzyku progresji i w związku z tym stosuje się identyczne leczenie jak dla chorych na PC niskiego ryzyka. Wyniki leczenia w tej grupie chorych są generalnie takie same dla różnych metod leczenia radioterapii, a istotne różnice między poszczególnymi strategiami terapeutycznymi dotyczą charakterystyki działań niepożądanych.

W związku z tym chorym można zaproponować jedną z form radioterapii od brachyterapii poprzez radioterapię frakcyjną konwencjonalnie do radioterapii stereotaktycznej. Natomiast w podgrupie chorych na PC pośredniego ryzyka o niekorzystnej charakterystyce klinicznej (*unfavorable*) leczenie z zastosowaniem RT jest prowadzone analogicznie do chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Rak gruczołu krokowego wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka

Rak wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka (tab. 9) reprezentuje z natury bardzo heterogeny obraz kli-

Tabela 9. Definicje grup ryzyka w raku gruczołu krokowego

Grupa ryzyka	Cechy kliniczno-patologiczne				
Bardzo niskie (wszystkie parametry spełnione)	<ul style="list-style-type: none"> • cT1c • GG1 • PSA < 10 ng/ml • PSA-D < 0,15 ng/ml/g • < 3 biopłatów z nowotworem • ≤ 50% objętości biopłatu z rakiem 				
Niskie (wszystkie parametry spełnione ale nie kwalifikuje się do grupy bardzo niskiego ryzyka)	<ul style="list-style-type: none"> • cT1c–cT2a • GG1 • PSA < 10 ng/ml 				
Pośrednie	<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Brak cech wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka • 1 z poniższych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> — cT2b–cT2c — GG 2–3 — PSA 10–20 ng/ml </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Pośrednie korzystne • GG 1–2 • cT2b–cT2c lub PSA 10–20 ng/ml • < 50% biopłatów z rakiem </td> </tr> <tr> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Pośrednie niekorzystne • GG 3 • cT2b–cT2c i/lub PSA 10–20 ng/ml • ≥ 50% biopłatów z rakiem </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak cech wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka • 1 z poniższych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> — cT2b–cT2c — GG 2–3 — PSA 10–20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Pośrednie korzystne • GG 1–2 • cT2b–cT2c lub PSA 10–20 ng/ml • < 50% biopłatów z rakiem 		<ul style="list-style-type: none"> • Pośrednie niekorzystne • GG 3 • cT2b–cT2c i/lub PSA 10–20 ng/ml • ≥ 50% biopłatów z rakiem
<ul style="list-style-type: none"> • Brak cech wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka • 1 z poniższych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> — cT2b–cT2c — GG 2–3 — PSA 10–20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Pośrednie korzystne • GG 1–2 • cT2b–cT2c lub PSA 10–20 ng/ml • < 50% biopłatów z rakiem 				
	<ul style="list-style-type: none"> • Pośrednie niekorzystne • GG 3 • cT2b–cT2c i/lub PSA 10–20 ng/ml • ≥ 50% biopłatów z rakiem 				
Wysokie	Brak cech bardzo wysokiego ryzyka i tylko 1 poniższy czynnik ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • cT3a lub • GG 4–5 lub • PSA > 20 ng/ml 				
Bardzo wysokie	Co najmniej jeden czynnik z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • cT3b–cT4 • GG 5 • 2 lub 3 czynniki ryzyka • > 4 biopłatów z rakiem G4–5 				

PSA — prostate specific antigen; G — stopień nasilenia według CTCAE

niczny. Niemniej wspólną cechą dla PC w tym stadium zaawansowania jest wysokie ryzyko nawrotu miejscowego, regionalnego oraz wystąpienia przerzutów odległych. W związku z tym, przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia, konieczne jest wykluczenie obecności przerzutów odległych, zwłaszcza do układu kostnego (badanie scyntygraficzne kośćca +/- TK) oraz układu chłonnego i/lub narządów miękkich (TK/MR miednicy, jamy brzusznej, TK klatki piersiowej). Z punktu widzenia planowania RT wskazane jest wykonanie mpMRI miednicy, który pozwala na lepsze zdefiniowanie granic anatomicznych stercza (szczytu gruczołu, granic bocznych), ewentualnych miejsc naciekania torebki lub naciekania pozatorebkowego oraz definicji najważniejszych narządów krytycznych, a zwłaszcza odbytnicy, opuszki prącia i cewki moczowej. Wraz z większą dostępnością badania PET, zwłaszcza z radioizotopem, jakim jest PSMA, oraz napływem wyników badań klinicznych, które wskazują na możliwość wprowadzenia do procesu planowania dodatkowej informacji o potencjalnych lokalizacjach aktywnych ognisk nowotworu (przerzutowych węzłów chłonnych), w uzasadnionych sytuacjach należy rozważyć zastosowanie PET-KT/MRI-PSMA na etapie planowania RT. Wstępne wyniki badań randomizowanych

wskazują, że zastosowanie badania PET może przełożyć się na poprawę wyników leczenia.

Jednym z najlepiej udokumentowanych w randomizowanych badaniach klinicznych i zarazem najbardziej skutecznym sposobem leczenia z udziałem RT w tej grupie chorych jest skojarzone leczenie obejmujące RT i depriację androgenową (ADT). W odniesieniu do leczenia skojarzonego przyjmuje się zasadę, że im bardziej zaawansowany nowotwór stercza, tym dłużej powinna być prowadzona hormonoterapia, nawet do 3 lat w skojarzeniu z radioterapią. Generalnie okres > 18 miesięcy jest uważany za konieczny, aby uzyskać efekty wynikające z leczenia skojarzonego. Czas hormonoterapii wynoszący około 6 miesięcy jest niewystarczający, zwłaszcza w podgrupie chorych na PC bardzo wysokiego ryzyka. W tej grupie, w oparciu o wyniki badania STAMPEDE można rozważyć dołączenie abirateronu do ADT, co pozwala na znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów i poprawę czasu przeżycia całkowitego [226, 227]. Reasumując, w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka rekomendowany czas terapii hormonalnej w skojarzeniu z RT bez względu na technikę napromieniania zawiera się w przedziale od 18 do 36 miesięcy.

Jednym z najczęściej cytowanych badań klinicznych wskazujących na możliwość uzyskania zysku w przeżyciach całkowitych w wyniku skojarzenia RT i ADT jest badanie EORTC 22863 (415 chorych), w którym rozmieszczenie zaawansowania narządowego stercza przedstawiało się następująco: T1–T2 = 9%, T3–T4 = 91%. Interesującym elementem wyróżniającym to badanie był długi okres stosowania ADT, a mianowicie w ramieniu doświadczalnym po zakończeniu RT leczenie hormonalne było kontynuowane do 3 lat. Autorzy wykazali, że w grupie leczonej w sposób skojarzony przez tak długi czas uzyskano znaczącą poprawę 5-letniej kontroli miejscowej (97 vs. 77%). W okresie 5-letniej obserwacji jedynie u 10% spośród tych chorych stwierdzono przerzuty odległe, a u 6% przyczyną zgonu był nowotwór [227].

Również bardzo dojrzałe ze względu na 20-letni czas obserwacji badanie randomizowane RTOG 9202 (1554 chorych; T2c do T4 i GS od 8 do 10), w którym zastosowano ADT 2 miesiące przed RT oraz w jej trakcie. Następnie po zakończonej RT chorych losowo przydzielono do ramienia eksperymentalnego obejmującego dalszą ADT przez 24 miesiące. Autorzy podkreślili, że w grupie leczonych hormonalnie po zakończonej RT odnotowano mniej niepowodzeń miejscowych (6,2% vs. 13%). Również stwierdzono zysk w 5-letnim OS u chorych leczonych uzupełniająco ADT w stosunku do chorych otrzymujących ADT tylko przed i w trakcie RT (80 vs. 69%, $p = 0,02$) [228].

W przypadku stosowania ADT opartej o agonistę *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) w pierwszym etapie zalecane jest krótkotrwałe wdrożenie antyandrogenu (flutamid lub bikalutamid). Ma to na celu zapobieżenie gwałtownemu nasileniu objawów choroby nowotworowej (efekt flary) w momencie paradoksalnego wzrostu stężenia testosteronu indukowanego agonistą GnRH. W takiej sytuacji antyandrogen jest stosowany przez około miesiąc, a podstawową grupą leków w prowadzonej terapii stanowią analogi/antagoniści GnRH. W przypadku zastosowania antagonisty GnRH — z uwagi na brak zjawiska paradoksalnego wzrostu stężenia testosteronu — nie ma potrzeby profilaktycznego stosowania antyandrogenu. W trakcie prowadzonej ADT konieczne jest oznaczenie testosteronu (szczególnie w przypadku wzrostu PSA) w celu potwierdzenia efektywności kastracji farmakologicznej.

Bardzo ważnym elementem podczas leczenia hormonalnego jest zalecenie choremu zastosowania profilaktyki w kierunku wystąpienia osteoporotycznych zmian kostnych oraz monitorowanie negatywnego wpływu hormonoterapii na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego i ewentualnego rozwoju zespołu metabolicznego. W związku z tym należy zalecić profilaktyczne przyjmowanie witaminy D₃ oraz wapnia wraz z nadzorem internistycznym w zakresie monitorowania ewentualnego zespołu metabolicznego i schorzeń kardiologicznych.

Jest to szczególnie ważne w sytuacji, kiedy chory w wywiadzie jest już obciążony powyższymi schorzeniami. Jednocześnie w ramach profilaktyki należy zalecić choremu zarówno w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu aktywność fizyczną (minimum 180 minut/tydzień), która w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszania skutków ubocznych hormonoterapii, między innymi w zakresie układu kostno-mięśniowego oraz sercowo-naczyniowego, a nawet w aspektach psychologicznych. Oczywiście poziom aktywności fizycznej powinien być dostosowany do preferencji i możliwości chorego.

Kolejnym ważnym elementem leczenia skojarzonego jest sekwencja, w jakiej prowadzi się obie formy terapii. Metaanaliza SANDSTORM obejmująca 12 randomizowanych badań klinicznych, zaprezentowana podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO, *American Society for Radiation Oncology*) w 2022 roku dostarczyła silnych rekomendacji za stosowaniem wyłącznie jednoczasowej i uzupełniającej ADT u chorych, u których aplikowane jest leczenie z udziałem radioterapii na objętość prostaty (PORT, *prostate-only radiotherapy*). Natomiast u chorych, u których planowana jest radioterapia na obszar miednicy (WPRT, *whole-pelvis radiotherapy*) powinno się rozważać zastosowanie neoadjuwantowej ADT [229].

Kolejnym niezwykle istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia skojarzonego w PC wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka jest eskalacja dawki RT. Może być ona realizowana przez zwiększenie dawki w RT z wiązek zewnętrznych lub w wyniku zaaplikowania brachyterapii po zakończeniu pierwszego etapu leczenia opartego o RT z wiązek zewnętrznych. Niemniej z dotychczasowych badań klinicznych wynika, że eskalacja dawki RT nie zwalnia nas ze stosowania ADT, ponieważ nadal leczenie skojarzone przekłada się na większą korzyść kliniczną [230]. Przyjmuje się, że jeżeli leczenie napromienianiem jest realizowane wyłącznie z zastosowaniem teleradioterapii, to dawki całkowite powinny wynosić 78–80 Gy w przypadku zastosowania frakcji 2 Gy i 80,5 Gy dla frakcji 1,8 Gy. W pełni udokumentowanym i zwalidowanym schematem leczenia jest umiarkowane frakcjonowanie, które przyjmuje różne schematy: dawka całkowita 60 Gy w 20 frakcjach. W przypadku zmiany wysokości dawek frakcjonowania na wyższe należy zwrócić uwagę na jednoczesne modyfikowanie dawek ograniczających dla poszczególnych narządów krytycznych.

Obecnie preferowaną formą eskalacji dawki jest skojarzenie teleradioterapii z brachyterapią. Wówczas w pierwszym etapie leczenia z teleradioterapią aplikowana jest dawka całkowita 46–50 Gy (dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy). Generalnie w tej fazie leczenia jest obejmowany również układ chłonny miednicy. Niemniej nie ma jednoznacznego potwierdzenia w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych zysku w przeżyciach całkowitych czy swoistych

dla raka stercza w wyniku elektywnego napromieniania układu chłonnego miednicy. W przypadku zastosowania brachyterapii zwykle stosuje się dawki 110–115 Gy w przypadku jodu ^{125}I lub 90–100 Gy w przypadku palladu ^{103}Pd . W niektórych ośrodkach RT z wiązek zewnętrznych w pierwszym etapie jest realizowana do dawki 37,5 Gy (dawka frakcyjna 2,5 Gy). W przypadku zastosowania BT w technice HDR (iryd ^{192}Ir) zwykle stosuje się jedną frakcję w wysokości 12–15 Gy.

Ostatnio, w podsumowanych randomizowanych badaniach klinicznych, wskazano że preferowaną opcją realizowania eskalacji dawki jest zastosowanie boostu z brachyterapii. Między innymi badanie ASCENDE porównywało postępowanie eksperymentalne (RT z wiązkami zewnętrznymi do dawki 46 Gy z eskalacją dawki z BT) do klasycznie frakcjonowanej RT z wiązkami zewnętrznymi. Wyniki powyższego badania jednoznacznie wskazują na zysk w czasie przeżycia bez progresji biochemicznej w sytuacji zastosowania eskalacji dawki. Po 15 latach obserwacji odsetek chorych bez wznowy biochemicznej wyniósł 83% dla RT + BT w porównaniu z 62% dla samej RT. Mimo tak dużej przewagi leczenia z zastosowaniem dodatkowej dawki z BT, nadal nie odnotowano istotnej różnicy w 15-letnich przeżyciach całkowitych (61 vs. 56%, $p = 0,5$) oraz przeżyciach swoistych dla raka stercza (93 vs. 90%, $p = 0,26$) [231].

Również w grupie chorych na PC bardzo wysokiego ryzyka Grupa 4–5 według ISUP w prospektywnym badaniu klinicznym, obejmującym 1809 chorych, wykazano, że zastosowanie eskalacji dawki z użyciem BT (+ ADT) w porównaniu z RP lub wyłączną teleradioterapią skojarzoną z ADT pozwala na uzyskanie wydłużenia czasu przeżycia swoistego dla raka stercza i czasu przeżycia bez przerzutów odległych [232]. W przypadku rozważania zastosowania skojarzonego leczenia napromienianiem należy podkreślić to, że do takiego leczenia mogą być zakwalifikowani chorzy, którzy spełniają kryterium włączenia do BT.

Radioterapia a leczenie operacyjne

Ponieważ chory na PC ma możliwość wyboru między leczeniem operacyjnym a RT ważne jest, aby próbować wskazać w jakich sytuacjach klinicznych jedna z wyżej wymienionych metod może być preferowanym postępowaniem. Najlepszym sposobem na wskazanie zalet i wad obu sposobów leczenia byłyby wyniki z długotrwałych obserwacji RCT porównujących obie opcje terapeutyczne, niestety obecnie brakuje wyników badań pozwalających ocenić wspomniane metody w całym zakresie zaawansowania klinicznego raka stercza.

W przypadku chorych na zlokalizowanego PC o niskim i pośrednim ryzyku dostępne są wyniki jedynie jednego, wspomnianego już wcześniej, randomizowanego badania klinicznego (ProtecT), które porównywało ze sobą aktywny nadzór, radykalną RT i RP. Ogółem do

badania zakwalifikowano 1880 chorych, a średni okres obserwacji po zakończonym leczeniu wyniósł 10 lat. Biorąc pod uwagę długi czas obserwacji oraz naboru chorych, w badaniu zastosowano obecnie uznawane za suboptymalne techniki radioterapii, a mianowicie 3D CRT bez obrazowania procesu napromieniania (IGRT) oraz niestosowane już niskie dawki całkowite (74 Gy). Również w odniesieniu do leczenia operacyjnego nie przeprowadzono leczenia z wykorzystaniem technik wspomaganie robotycznego. Niemniej jednak efekty leczenia w odniesieniu do przeżyć odległych potwierdziły wcześniejsze wyniki z badań nierandomizowanych, że czasy przeżycia wolnego od przerzutów oraz przeżyć swoistych dla raka stercza były identyczne dla obu metod leczenia radykalnego [223].

Pooperacyjna radioterapia po radykalnej prostatektomii

Szacuje się, że w okresie 10 lat od leczenia operacyjnego (radykalnej prostatektomii) u około 1/3 chorych wystąpi niepowodzenie biochemiczne [120, 233, 234]. Wnioski z przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że po RP odsetek ten może wynieść nawet 50% w przypadku chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka progresji raka stercza. Ryzyko niepowodzenia po RP jest wyraźnie wyższe u chorych, u których w materiale pooperacyjnym stwierdza się dodatni margines chirurgiczny (R1), naciekanie pęcherzyków nasiennych (pT3b), naciekanie nowotworu poza granice gruczołu krokowego (pT3a) czy wysoki stopień złośliwości G4–5 według ISUP [235, 236].

W związku z powyższym przez wiele lat zalecano, aby u chorych po RP ze stwierdzonymi w raporcie histopatologicznym tzw. czynnikami ryzyka wznowy po RP, ale przy braku obecności wznowy biochemicznej definiowanej najczęściej jako przekroczenie stężenia PSA $> 0,2$ ng/ml w czasie 6 tygodni po operacji przeprowadzać wczesną uzupełniającą RT. Z kolei w przypadku chorych, u których nie występowały wcześniej wspomniane czynniki ryzyka, RT o charakterze ratunkowym wdrażano dopiero na etapie niepowodzenia biochemicznego lub stwierdzonej w badaniach obrazowych wznowy lokalno-regionalnej. Jednak wyniki ostatnio przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, w których porównano strategię wczesnej uzupełniającej RT z wczesną ratującą RT, wskazują na istotną przewagę tej drugiej opcji postępowania, która powinna standardowym postępowaniem u chorych po RP.

Wczesna uzupełniająca radioterapia pooperacyjna

Nie ulega wątpliwości, że wczesna pooperacyjna radioterapia zmniejsza ryzyko nawrotu biochemicznego u chorych z grupy wysokiego ryzyka, jednak

nie wykazano istotnej poprawy przeżyć całkowitych u pacjentów poddanych takiemu leczeniu. Jedyne badanie (SWOG 8794), które wykazało znamienne poprawę w przeżyciach całkowitych, charakteryzowało w dużym procencie zastosowanie uzupełniającej radioterapii u chorych, którzy kwalifikowali się według obecnych standardów do ratunkowej RT (PSA > 0,4 ng/ml) [237].

Postępowanie polegające na tym, że u każdego chorego z obecnymi czynnikami ryzyka nawrotu stosuje się wczesną, uzupełniającą RT stwarza sytuację, w której u około 50% chorych leczenie to będzie zastosowane niepotrzebnie (*overtreatment*), ponieważ nawet bez żadnej interwencji nie doszłoby u nich do wznowy biochemicznej. Dlatego też bardzo ważne byłoby wyodrębnienie chorych po RP, u których bardzo wysokie ryzyko wystąpienia wznowy uzasadnia wdrożenie leczenia profilaktycznego (wczesnej pooperacyjnej RT). Według szeregu badaczy kandydatami do wczesnej pooperacyjnej radioterapii są chorzy, u których rozpoznano raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości (G4–5 według ISUP) i jednocześnie w stopniu zaawansowania pT3a, pT3b.

Wznowa biochemiczna po RP

Do tej pory nie określono jednoznacznie poziomu odcięcia stężenia PSA, po przekroczeniu którego bez żadnej wątpliwości możemy mówić o wznowie biochemicznej, a poniżej którego o jej braku [238, 239]. W wielu rekomendacjach przyjmuje się, że o wznowie biochemicznej po RP możemy mówić, kiedy stężenie PSA przekroczy 0,2 ng/ml i wartość ta jest potwierdzona w co najmniej dwóch oznaczeniach. Jednak takie arbitralne traktowanie definicji niepowodzenia biochemicznego po RP w świetle nowoczesnej diagnostyki obrazowej wydaje się nie spełniać współczesnych wymogów [240]. Mianowicie wprowadzone do praktyki klinicznej znacznie dokładniejsze metody diagnostyki obrazowej, tzw. *next generation imaging*, na przykład PET-PSMA, każą nam zweryfikować dotychczasową definicję wznowy biochemicznej po RP. Między innymi wytyczne opracowane przez NCCN zalecają definiować wznowę biochemiczną w sytuacji, gdy dochodzi do wzrostu stężenia PSA w kolejnych oznaczeniach, nawet kiedy są one dużo niższe aniżeli uznana wartość progowa — 0,2 ng/ml [241]. Również konwersja z nieoznaczalnego poziomu stężenia PSA do oznaczalnego i dalej wzrastającego stężenia tego markera, nawet w przypadku wartości < 0,2 ng/ml, jest obecnie traktowana jako niepowodzenie biochemiczne po RP [242]. Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EUA) uznaje, że konwersję z nieoznaczalnego do oznaczalnego stężenia PSA — a zwłaszcza, kiedy poziom PSA ma charakter wzrastającego — należy już traktować jako wznowę biochemiczną w sytuacji współwystępowania jakichkolwiek dodatkowych czynników ryzyka wznowy [243].

Drugim bardzo ważnym punktem w procesie decyzyjnym u chorych po RP, u których już stwierdzono wznowę biochemiczną, jest ustalenie miejsca, czyli „źródła” produkcji PSA. W związku z tym w każdym przypadku stwierdzenia wznowy biochemicznej pojawia się konieczność określenia, czy mamy do czynienia wyłącznie z nawrotem miejscowym (łoża po RP +/- regionalny układ chłonny) czy izolowanym przerzutem odległym lub jednocześnie z oboma powyższymi sytuacjami. Wyniki wielu badań klinicznych wskazują, że najlepszą metodą pozwalającą zdefiniować miejsce patologicznej produkcji PSA jest badanie PET-PSMA. Według ostatnich zaleceń EUA powyższe badanie nie powinno być wykonywane, gdy stężenie PSA wynosi < 0,2 ng/ml, a badanie PET-Cholina gdy PSA < 1,0 ng/ml, ze względu na małą przydatność diagnostyczną obu tych metod i niskich wartościach PSA. Niemniej już przy stężeniu PSA wynoszącym 0,2 ng/ml można oczekiwać, że u około 30% chorych zdiagnozują się miejsce przerzutów odległych lub wznowy lokoregionalnej w badaniu PET-PSMA [244–247].

Jednym z wyzwań jest postępowanie w przypadku stwierdzenia tzw. przetrwałego PSA (*persitent PSA*), definiowanego jako PSA utrzymujące się na poziomie 0,1 ng/ml lub większym w okresie 8 tygodni od RP [248]. W sytuacji, kiedy takiemu poziomowi PSA dodatkowo towarzyszą patomorfologiczne czynniki ryzyka nawrotu choroby stanowi to bardzo zły czynnik prognostyczny i zwiastuje ryzyko dynamicznej progresji choroby, w tym jej uogólnienie. Przy braku czynników ryzyka przetrwałe PSA może świadczyć o nienowotworowej przyczynie, związanej między innymi z pozostawieniem nienowotworowego fragmentu gruczołu krokowego w łożu pooperacyjnej. Niezależnie jednak od przyczyny podwyższonego stężenia PSA jego wartość $\geq 0,2$ ng/ml powinna być już podstawą do wdrożenia ratującej RT.

Ratująca radioterapia

W przypadku jednoznacznego potwierdzenia nawrotu biochemicznego nasuwa się pytanie, kiedy rozpocząć ratującą RT. Dostępne dane wskazują, że rozpoczęcie ratującej RT w przypadku bardzo niskiego stężenia PSA, czyli wcześniej, pozwala na uzyskanie większej korzyści z takiego leczenia. Między innymi Tendulkar i wsp. na podstawie analizy wyników leczenia 2460 chorych po RP, u których doszło do wznowy biochemicznej wskazują, że zastosowanie wczesnej ratunkowej RT (PSA $\leq 0,2$ ng/ml) wiąże się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka nawrotu biochemicznego i rozsiewu choroby w porównaniu ze wdrożeniem RT przy stężeniu PSA > 0,51 ng/ml [249]. Podobne wnioski można wyciągnąć z pracy Bartkowiaka i wsp., którzy wskazują, że nawet przy niższych stężeniach PSA (< 0,1 ng/ml) zastosowanie ratującej RT istotnie przekłada się na poprawę wyników leczenia w stosunku do zastosowanej przy wyższych poziomach PSA [250, 251].

W opublikowanej ostatnio retrospektywnej analizie obejmującej 25,5 tysiąca chorych na raka prostaty w stopniu zaawansowania pT2–4N0/Nx M0 ustalono krytyczną wartość PSA dla rozpoczęcia ratunkowej radioterapii. Zastosowanie ratunkowej radioterapii u chorych ze stężeniem PSA > 0,25 ng/ml wiązało się ze zmiennym zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z chorymi ze stężeniem PSA nieprzekraczającym tej wartości [252].

Przyjmuje się, że minimalna dawka ratunkowej RT powinna wynosić około 66 Gy. King i wsp. wykazali ponadto, że podobnie jak w przypadku samodzielnej RT istnieje zależność dawka–efekt dla ratującej RT i według ich wyliczeń każdy dodatkowy Gy dawki ponad 66 Gy przekłada się na około 2-procentowy zysk w kontroli biochemicznej [253]. W przypadku stosowania wyższej dawki priorytetem jest utrzymanie bezpiecznych dawek tolerancji dla narządów krytycznych. Uważa się, aby w każdym przypadku, gdy istnieje możliwość bezpiecznej eskalacji dawki takie postępowanie rozważyć. Wyniki badania randomizowanego III fazy SAKK 09/10, w którym porównano standardową RT (64 Gy) do RT z wyższą dawką (70 Gy) w ratunkowej RT wykazały, że bezpieczeństwo obu schematów nie różniło się istotnie, ale jednocześnie eskalacja dawki nie przyniosła korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego w 5-letniej obserwacji [254].

Opublikowane wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych oraz podsumowującej je metaanalizy (tab. 10) porównujących uzupełniającą z wczesną ratunkową RT potwierdziły przewagę postępowania ratującego. Powyższa przewaga ratującej RT względem wczesnej pooperacyjnej RT wynika z wyraźnego ograniczenia działań niepożądanych RT przy porównywalnej skuteczności obu metod w odniesieniu do ryzyka wznowy biochemicznej [255–257]. W związku z tym, że stężenie PSA przed rozpoczęciem RT silnie koreluje z wynikami leczenia, odpowiednio wczesne rozpoczęcie ratującej RT jest krytyczne dla osiągnięcia jak najlepszych wyników odległych. Niemniej pewnego zastanowienia wymaga sytuacja, kiedy stwierdza się bardzo agresywną postać raka (G4–5 według ISUP, pT3b) i w związku z tym pojawia się pytanie, czy czekanie w takiej sytuacji i odraczenie uzupełniającej RT do wystąpienia niepowodzenia biochemicznego jest postępowaniem optymalnym. Według zaleceń między innymi NCCN oraz EUA u chorych z tak wysokim ryzykiem należy wdrożyć wczesną uzupełniającą RT, nawet bez potwierdzonego nawrotu biochemicznego.

Na podstawie powyższych badań klinicznych została opublikowana metaanaliza ARTISTIC [258], której wyniki wskazują, że wdrożenie RT jako formy leczenia uzupełniającego wyłącznie w oparciu o pojedyncze czynniki ryzyka patomorfologicznego nie przekłada się na poprawę wyników odległych. Ponadto takie leczenie może skutkować wystąpieniem szeregu nasilonych, z uwagi na nieodległe leczenie chirurgiczne, działań

niepożądanych RT. Należy podkreślić, że wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących strategię wczesnej uzupełniającej RT z ratującą RT dotyczą jedynie kontroli biochemicznej i w związku z tym nie można jednoznacznie stwierdzić, jak powyższe strategie leczenia przekładają się na czas przeżycia swojego dla raka i przeżycia całkowitego.

Podsumowując, dostępne obecnie wyniki przeprowadzonych badań klinicznych jednoznacznie wskazują na korzyść z niezwłocznego rozpoczęcia ratującej RT w przypadku niepowodzenia biochemicznego. Co więcej, wyróżnia się podtypy ratującej RT w zależności od stężenia PSA: bardzo wczesną (PSA < 0,2 ng/ml) — wydaje się najbardziej preferowaną, wczesną (PSA 0,2–0,5 ng/ml) i późną (PSA 0,5–1 ng/ml) ratującą RT. W przypadku współwystępowania takich czynników ryzyka, jak stopień złośliwości G4–5 według ISUP oraz zaawansowania \geq pT3b należy rozważyć zastosowanie wczesnej uzupełniającej RT.

Miejsce hormonoterapii w radioterapii ratującej

Niestety, brak jest wystarczających danych z badań klinicznych, aby jednoznacznie określić w jakiej podgrupie chorych należy kojarzyć ratunkową RT z deprywacją androgenową, a jeżeli tak, to jaki jest najbardziej efektywny schemat takiego połączenia. W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka stercza standardem leczenia w grupie chorych obarczonych zwiększonym ryzykiem niepowodzenia jest kojarzenie obu tych form terapii, jednak w przypadku pooperacyjnej RT sytuacja jest bardziej skomplikowana. Wyniki jednego z najbardziej „dojrzałych czasowo” badań klinicznych III fazy RTOG 9601 wskazują, że zastosowanie przez okres 2 lat jedynie terapii antyandrogenowej (bikalutamid) przełożyło się na 5-procentową poprawę 5-letnich przeżyć całkowitych w stosunku do samodzielnej ratującej RT [259]. Nadal jednak nie wiadomo, czy w każdym przypadku ratującej RT należy stosować leczenie skojarzone. W analizie retrospektywnej obejmującej 1264 chorych Fossati i wsp. wykazali, że pacjenci poddawani ratującej RT, u których występował co najmniej jeden z czynników ryzyka (pT3b, G4–5 według ISUP, PSA > 0,5 ng/ml) odnotowali większą korzyść po zastosowaniu terapii skojarzonej [260]. Zysk terapeutyczny ze skojarzenia hormonoterapii i RT dotyczy całej grupy chorych, jednak największy jest w przypadku obecności większej liczby czynników ryzyka oraz u młodszych chorych z mniejszą liczbą schorzeń współistniejących. W związku z tym wydaje się, że w grupie chorych bez czynników ryzyka można z takiego leczenia zrezygnować.

Aktualne jest również pytanie o długość hormonoterapii stosowanej w skojarzeniu z ratunkową RT. Pewnej wiedzy w tym względzie dostarczają badania RTOG 9601 (bikalutamid przez 2 lata), GETUG 16 (ADT przez 6 miesięcy) i RTOG 0534–SPPORT (ADT przez 6 mie-

Tabela 10. Podsumowanie randomizowanych badań klinicznych oraz metaanalizy porównujących wczesną uzupełniającą ratującą radioterapię (RT) po radykalnej prostatektomii z ratującą RT

Lp.	Radicals-RT	GETUG-AFU	Raves TROG 08.03/ANZUP	ARTISTIC Meta-analysis
Chorzy zrandomizowani	Adjuwant: 697 Wczesna ratująca: 699	Adjuwant: 212 Wczesna ratująca: 212	Adjuwant: 166 Wczesna ratująca: 167	2153
Kryteria włączenia	Jeden lub więcej z: • dodatnim marginesem (R1) • pT3a, pT3b lub pT4 • lub Gleason 7-10	• pT3a, pT3b lub pT4a • dodatni margines (R1)	• pT2, pT3a lub pT3b • albo dodatni margines (R1) • lub pT3b	Jak w badaniach wyjściowych
Rozpoczęcie ratującej radioterapii	PSA > 0,1 ng/ml i rosnące lub kolejne rosnące PSA, gdy stężenie poniżej 0,1 ng/ml	PSA ≥ 0,20 ng/ml i rosnące	PSA ≥ 0,20 ng/ml	Jak w badaniach wyjściowych
Czas rozpoczęcia ratującej radioterapii	≤ 2 miesiące od nawrotu PSA	Jak najszybciej od nawrotu PSA i przed przekroczeniem PSA 1 ng/ml	≤ 4 miesiące od wzrostu PSA	Jak w badaniach wyjściowych
Uzupełniająca radioterapia	≤ 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii	≤ 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii	≤ 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii	Ok. 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii
Hormonoterapia	Chorzy mogli zdecydować się na drugą randomizację do hormonoterapii na okres 6 lub 24 miesięcy; uczestnicy, którzy nie zostali randomizowani, mogli otrzymać terapię hormonalną poza protokołem	Tak, wszyscy chorzy	Nie	W zależności od badania
Główne punkty oceny: 5-letnie przeżycie bez wznowy biochemicznej	85% vs. 88% (p = 0,56)	92% vs. 90% (p = 0,42)	86% vs. 87% (p > 0,05)	89% vs. 88% (p = 0,7)
Nietrzymanie moczu	Zgłaszane nietrzymanie moczu było gorsze po 1. roku u chorych z grupy radioterapii uzupełniającej (średni wynik 4,8 vs. 4,0; p = 0,0023)	Adjuwant: 116/212 (55%) Wczesna ratująca: 35/212 (17%)	Brak danych	
Inne powikłania urologiczne	Zwężenie cewki moczowej: stopień 3–4 w ciągu 2 lat w 6% w grupie radioterapii adjuwantowej w porównaniu z 4% w grupie radioterapii ratunkowej	• Zatrzymanie moczu: Adjuwant: 6/212 (3%) Wczesna ratująca: 5/212 (2%) • Zaburzenie mikcji Adjuwant: 2/212 (1%) Wczesna ratująca: 0	≥ stopień 2. toksyczności moczowo-płciowej (CTCAE) Radioterapia ratunkowa (90/167 (54%)) Adjuwant (116/166 (70%)) lub mieszany 0,34, (95% CI 0,17–0,68; p = 0,0022)	

CI (confidence interval) — przedział ufności

sięcy) [261, 262]. Dodatkowo wyniki badania RTOG 0534 (SPPORT) wskazują na możliwość uzyskania korzyści w przypadku zastosowania napromieniania układu chłonnego miednicy w połączeniu z 6-miesięczną HT. Spratt i wsp. [263] w przeprowadzonej analizie wyników skojarzonego leczenia wskazują, że stosowanie deprywacji androgenowej w przedziale od 6 do 24 miesięcy należy rozważyć u chorych z obecnością 2 czynników ryzyka, takich jak: PSA-DT < 6 miesięcy, ISUP 4–5, pT3b, dodatni margines, pojawienie się wznowy < 18 miesiąc-

cy od RP. Natomiast deprywację androgenową przez 6 miesięcy, gdy wystąpią 2 z następujących czynników: PSA-DT 6–12 miesięcy, ISUP 3, pT2–pT3a, wznowa po 18 miesiącach od RP, dodatni margines.

Podsumowanie

Ratująca RT jest jedyną metodą leczenia, która może doprowadzić do wyleczenia chorego po RP, u którego doszło do niepowodzenia biochemicznego

(PSA) bez obecności przerzutów odległych. Należy pamiętać, że szansa wyleczenia znacząco rośnie, jeżeli ratująca RT zostanie wdrożona jak najwcześniej, czyli w momencie potwierdzenia niepowodzenia biochemicznego po RP. Klinczną reprezentacją niepowodzenia po leczeniu operacyjnym jest wzrost stężenia PSA w kolejnych pomiarach, mimo że stężenia te mogą być poniżej 0,2 ng/ml. Podkreślenia wymaga rola nowoczesnej diagnostyki obrazowej, a w szczególności badania PET-KT/MRI-68Ga-PSMA [264].

Reasumując, wszystkie towarzystwa naukowe reprezentujące urologów, onkologów, radioterapeutów i onkologów klinicznych podkreślają, aby choremu przed leczeniem operacyjnym przekazać informację, że w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka progresji raka stercza co drugi chory może wymagać ratującej RT, a leczenie operacyjne może być tylko pierwszym, a nie jedynym etapem leczenia.

Rekomendacje

- W radykalnym leczeniu raka stercza należy stosować terapie konformalne z intensywną modulacją dawki (IMRT, VMAT) lub techniki radioterapii stereotaktycznej (SBRT) z tego względu, że powyższe pozwalają zmniejszyć objawy uboczne terapii i zwiększyć dawkę terapeutyczną (I, A).
- Wybór techniki radioterapii powinien wynikać z możliwości, doświadczenia ośrodka oraz preferencji chorego z tego względu, że nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi metodami radioterapii (IMRT, VMAT czy brachyterapia LDR, HDR) w zakresie przeżyć chorych, jak również intensywności objawów ubocznych terapii (II, B).
- Minimalna dawka w schemacie frakcjonowania konwencjonalnego powinna mieścić się w przedziale od 76–80 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy), a w sytuacji stosowania skróconych schematów napromienia (umiarkowana lub ultra-hipofrakcjonowana radioterapia) odpowiednia dawka powinna być radiobiologicznie równoważna (I, A).
- W przypadku stosowania radykalnej radioterapii w każdym przypadku konieczne jest codzienne weryfikowanie geometrycznej dokładności napromieniania poprzez zastosowanie obrazowania (IGRT). Dotyczy to także radioterapii pooperacyjnej (I, A).
- W grupie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka należy stosować skojarzenie radioterapii z deprivacją androgenową (ADT), również w przypadku eskalacji dawki w radioterapii, a okres stosowania ADT w zależności od sytuacji klinicznej wynosi od 6 miesięcy (pośrednie ryzyko o niekorzystnych czynnikach rokowniczych) do 18–36 miesięcy (wysokie i bardzo wysokie ryzyko progresji) (I, A).
- W grupie bardzo wysokiego ryzyka progresji w leczeniu skojarzonym — poza klasycznym schematem

ADT + radioterapia — należy rozważyć dodatkowo leczenie z udziałem octanu abirateronu (N+; N– z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10; PSA \geq 40 ng/ml) (I, A).

- W grupie chorych pośredniego ryzyka progresji o niekorzystnych czynnikach prognostycznych, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wskazane jest objęcie leczeniem regionalnego układu chłonnego oraz eskalacja dawki z zastosowaniem radioterapii wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapii (opcja preferowana), pomimo braku dla powyższych jednoznacznego dowodu na uzyskanie zysku w przeżyciach całkowitych (I, A).
- Wczesna pooperacyjna ratująca radioterapia w przypadku wystąpienia izolowanej wznowy biochemicznej i/lub wznowy miejscowej po radykalnej prostatektomii w przypadku braku przerzutów odległych jest wysoce zalecanym leczeniem wydłużającym czas przeżycia bez progresji choroby (I, A)
- Uzupełniająca radioterapia nie powinna być rutynowo stosowana u chorych bez wykładników niepowodzenia biochemicznego (PSA $<$ 1 ng/ml).
- Ratująca radioterapia jest standardem postępowania u chorych z PSA \geq 2 ng/ml (I, A).
- Uzupełniająca radioterapia stanowi opcję postępowania w sytuacji współwystępowania 2 czynników ryzyka: pT3a/pT3b, stopień złośliwości GG 4–5 (Gleason 8–10), margines R1 (II, A).
- W podgrupie wysokiego ryzyka progresji raka stercza w sytuacji stosowania ratującej radioterapii należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego (ADT + ratująca radioterapia) (I, A).
- W przypadku potwierdzonych przerzutów do regionalnego układu chłonnego po radykalnej prostatektomii preferowaną opcją pooperacyjnej radioterapii jest skojarzenie z ADT, której okres stosowania zależy od czynników ryzyka (II, B).

Radioterapia w stadium przerzutowym raka stercza

Radioterapia w oligometastatycznym raku gruczołu krokowego

Chociaż termin „oligometastatyczny rak gruczołu krokowego” jest szeroko stosowany w onkologii, to trudno oszacować, jakiego odsetka chorych dotyczy. Główne powody tego stanu rzeczy to brak jednoznacznej, akceptowanej przez wszystkich definicji oligometastatyczności, wątpliwości dotyczące czasu stwierdzenia przerzutów (*de novo* lub po leczeniu ogniska pierwotnego), ich ilości i umiejscowienia oraz różnych stosowanych metod obrazowania (scyntygrafia, KT, MRI, PET). Dodatkowo w piśmiennictwie równolegle funkcjonuje również

określenie rak gruczołu krokowego o dużej i małej objętości przerzutów (*high and low metastatic volume*), gdzie duża objętość oznacza przerzuty w narządach mięsnych i/lub 4 i więcej przerzutów w układzie kostnym, w tym przynajmniej jeden poza kręgosłupem i miednicą [265, 266]. Gdy przerzuty zostaną stwierdzone *de novo* w chwili rozpoznania raka, to określamy ten stan chorobą oligometastatyczną, jeśli natomiast w trakcie obserwacji po leczeniu ogniska pierwotnego, to częściej stosuje się określenie choroby oligonawrotowej. Funkcjonuje również termin oligoprogresja, o którym mówi się w przypadku stwierdzenia progresji pojedynczych ognisk przerzutowych w trakcie leczenia choroby uogólnionej. W przypadku choroby oligometastatycznej i oligonawrotowej obecnie najczęściej przyjmuje się, że liczba przerzutów nie może przekraczać 3–5 niezależnie od ich lokalizacji. Warunkiem prowadzenia radioterapii w chorobie oligometastatycznej jest możliwość leczenia miejscowego wszystkich ognisk [267]. Przyjmuje się, że chorzy w takim stadium zaawansowania mogą być leczeni w sposób radykalny. Choroba oligometastatyczna jest stanem przejściowym między chorobą zlokalizowaną a uogólnioną i obejmuje szerokie spektrum odmiennych biologicznie postaci raka gruczołu krokowego. Poznanie genomiki oligometastatycznego raka gruczołu krokowego może pozwolić na wyselekcjonowanie chorych z korzystnymi czynnikami biologicznymi, klinicznymi i patologicznymi, u których zastosowanie agresywnego leczenia zwiększy szansę na całkowite wyleczenie. Mimo że podstawą leczenia oligometastatycznego raka gruczołu krokowego pozostaje terapia hormonalna, to leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) wykazało poprawę wyników zarówno w badaniach retrospektywnych jak i prospektywnych, szczególnie w podgrupie chorych z mniej niż 5 przerzutami w układzie kostnym [268, 269].

Radioterapia stercza w oligometastatycznym raku gruczołu krokowego

W badaniu klinicznym III fazy, STAMPEDE, dołączenie do leczenia systemowego (ADT lub ADT i docetaksel) radioterapii na obszar gruczołu krokowego u chorych z ≤ 3 przerzutami w układzie kostnym, w sposób znamieny poprawiło 3-letnie przeżycia całkowite (OS) o 8% (81 vs. 73%) i 3-letnie przeżycia bez nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) o 17% (50 vs. 33%) [270]. Skuteczność leczenia malała wraz ze wzrostem liczby przerzutów kostnych. Radioterapia gruczołu krokowego w dawce 36 Gy w 6 frakcjach raz w tygodniu lub w dawce 55 Gy w 20 frakcjach przez 4 tygodnie była dobrze tolerowana i tylko 5% chorych doświadczyło powikłań w stopniu 3. lub 4. [271]. W innym badaniu III fazy, HORRAD, w którym u chorych z nieograniczoną liczbą przerzutów w układzie kostnym otrzymujących ADT, również oceniono efekt radioterapii miejscowej 70 Gy w 35 frakcjach przez 7 tygodni lub 57,76 Gy w 19 frak-

cjach stosowanych 3 razy w tygodniu, nie stwierdzając różnicy w OS [272]. Łączna analiza danych z obu badań wskazuje natomiast na 7-procentową poprawę 3-letnich OS u chorych z mniej niż 5 przerzutami w kościach [273].

Radioterapia miejscowa i radioterapia przerzutów w oligometastatycznym raku gruczołu krokowego

Niewiele jest doniesień oceniających jednoczesne napromienianie stercza i oligoprzerzutów u chorych z *de novo* rozpoznany rakiem gruczołu krokowego i pochodzą głównie z małych badań retrospektywnych. Wskazują, że taka terapia u chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w kościach lub węzłach chłonnych (≤ 5) pozwala na uzyskanie 5-letnich OS 65% i przeżyć bez nawrotu biochemicznego (b-RFS) 39% [274] a w przypadku ≤ 2 przerzutów w kościach 4-letnie OS 82% i b-RFS 53% [275]. Wyniki badania II fazy EXTEND zaprezentowane podczas kongresu ASTRO 2022 mocno wspierają koncepcję leczenia miejscowego ognisk oligometastatycznych. Do badania tego włączono 87 chorych na raka gruczołu krokowego z pojedynczymi (≤ 5) przerzutami, u których stosowano paliatywną ADT od ≥ 2 mies. Chorych randomizowano do ramienia z ADT i leczeniem miejscowym ognisk przerzutowych lub do ramienia poddawanego samodzielnej ADT. Deprywacja androgenowa była prowadzona przez 6 mies. po włączeniu do badania, po czym przerywana do momentu progresji choroby. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu konieczne było przeprowadzenie, o ile nie wykonano wcześniej, napromieniania gruczołu krokowego. Zastosowanie radioterapii ognisk przerzutowych pozwoliło na znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 75% (HR = 0,25; 95%CI 0,12–0,55) przy nieosiągniętej medianie PFS w ramieniu z radioterapią i 15,8 mies. w ramieniu z samodzielną ADT. Tym samym badanie EXTEND jest pierwszym randomizowanym badaniem, które potwierdziło korzyść ze stosowania radioterapii oligoprzerzutów u chorych poddawanych ADT [276].

Radioterapia w oligometastatycznym raku gruczołu krokowego po pierwotnym leczeniu miejscowym (choroba oligonawrotowa)

W największym badaniu retrospektywnym obejmującym grupę 119 chorych z nie więcej niż 3 przerzutami, które wszystkie zostały poddane radioterapii stereotaktycznej (SBRT), odsetek 3-letnich OS wyniósł 95%, a 3-letnich przeżyć bez progresji — 31% [277]. W badaniu STOMP chorych z chorobą oligonawrotową z nie więcej niż 3 przerzutami zakwalifikowano do obserwacji lub leczenia wszystkich przerzutów (operacyjnie lub z zastosowaniem SBRT 30 Gy w 3 frakcjach). Mediana czasu do włączenia ADT wynosiła 21 miesięcy w grupie leczonej w porównaniu z 13 miesiącami w grupie obserwowanej [278]. W badaniu SABR-COMET 16 chorych

z 1–5 przerzutami 5-letnie OS wynosiło 42% u chorych, którzy otrzymali SBRT, w porównaniu z 17% u chorych, u których stosowano terapię standardową [279]. W innym badaniu II fazy, ORIOLE, SBRT w dawkach 19,5–48,0 Gy w 3–5 frakcjach zastosowano u chorych z nie więcej niż 3 przerzutami niezależnie od lokalizacji. Po 6 miesiącach obserwacji progresję stwierdzono znacznie częściej w grupie chorych obserwowanych niż w grupie poddanej radioterapii (61% vs. 19%) [280].

Radioterapia w uogólnionym raku gruczołu krokowego z oligoprogresją

Zastosowanie radioterapii u chorych z oligoprogresją w trakcie leczenia systemowego opiera się na założeniu, że zniszczenie pojedynczych progresujących przerzutów powoduje zniszczenie klonów komórek raka opornych na leczenie systemowe i pozwala na dłuższe jego stosowanie [281]. Niestety, dane, na których opiera się to założenie, pochodzą jedynie z badań retrospektywnych i pojedynczych badań prospektywnych I fazy. Zastosowanie SBRT przerzutów w węzłach chłonnych w grupie 38 chorych otrzymujących ADT z nie więcej niż 5 przerzutami (bez przerzutów w narządach mięszsowych) i progresją w węzłach chłonnych, spowodowało opóźnienie konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia systemowego o 2 lata u 68% chorych. [282].

Radioterapia paliatywna w raku gruczołu krokowego

Radioterapia jest skutecznym narzędziem do zmniejszania dolegliwości wywołanych zarówno miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, jak i przerzutami odległymi. Objawy takie jak krwawienie z pęcherza moczowego lub odbyticy, utrudnione oddawanie moczu i zaparcia, mogą ustąpić lub znacznie zmniejszyć się po zastosowaniu radioterapii z wiązek zewnętrznych. Wielkość dawki całkowitej i sposób frakcjonowania zależą przede wszystkim od stanu ogólnego i wynoszą najczęściej 20–30 Gy w 5–10 frakcjach [283]. Dolegliwości bólowe wywołane obecnością przerzutów w układzie kostnym w większości ustępują równie skutecznie po zastosowaniu jednej, jak i wielu frakcji. Powtórna radioterapia w przypadku ponownego nasilenia bólu jest częściej możliwa po wcześniejszej radioterapii jedną frakcją niż wielofrakcyjną [284–286]. Szansa na ustąpienie lub zmniejszenie bólu wynosi w tym przypadku 50%. U chorych z mnogimi, bolesnymi przerzutami kostnymi skuteczna jest radioterapia połowy ciała dawką 8 Gy w przypadku dolnej połowy i 6 Gy w przypadku górnej połowy ciała. Równie skuteczna może być terapia z wykorzystaniem radioizotopów strontu 89, samaru 153 lub radu 223, która może być dodatkowo łączona z miejscową radioterapią z wiązek zewnętrznych. Przy przerzutach o ograniczonej objętości oraz zlokalizowa-

nych w sąsiedztwie narządów krytycznych lub obszarów uprzednio napromienianych zastosowanie może mieć radioterapia stereotaktyczna [287].

Uzupełniające leczenie systemowe chorych na raka gruczołu krokowego wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka

W grupie chorych na raka gruczołu krokowego grupa wysokiego ryzyka definiowana jest w przypadku występowania jednego z poniższych czynników ryzyka: pierwotnego stężenia PSA ≥ 40 ng/ml, zaawansowania miejscowego $\geq cT3$ lub sumy Gleasona ≥ 8 (GG 4–5). Wyróżnia się również kategorię bardzo wysokiego ryzyka progresji przy stwierdzeniu minimum jednego z niekorzystnych czynników: stopień miejscowego zaawansowania cT3b–cT4, stopień złośliwości GG 5 lub występowanie 2 z 3 czynników wysokiego ryzyka lub powyżej 4 wałeczków z biopsji zajętych rakiem stercza o stopniu złośliwości GG ≥ 4 . Ryzyko nawrotu w tej grupie pacjentów jest wysokie i szacowane na około 50% w okresie do 5 lat [288].

Postępowanie u chorych poddawanych radykalnej prostatektomii

W przypadku kwalifikacji chorych do RP z limfadenektomią miedniczną nie rekomenduje się neoadjuwantowej hormonoterapii, jednak można rozważać uzupełniającą deprywację androgenową wraz z adjuwantową radioterapią na łożu u chorych, u których po RP stężenie PSA utrzymuje się lub rośnie $> 0,1$ ng/ml.

W kilku randomizowanych badaniach III fazy analizowano wpływ zazwyczaj 3-miesięcznej neoadjuwantowej hormonoterapii przed RP, a wyniki zostały podsumowane w analizie Cochrane [289]. Zastosowanie neoadjuwantowej hormonoterapii prowadziło do redukcji stopnia miejscowego zaawansowania mierzonego niższym odsetkiem pT3 (tzw. *downstaging*), zmniejszenia ryzyka nieradykalności zabiegu ($> R0$) oraz zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Korzyści z zastosowanej neoadjuwantowej hormonoterapii były większe przy wydłużeniu jej czasu trwania z 3 do 8 miesięcy, jednak czas do nawrotu oraz przeżycie specyficzne dla raka prostaty nie uległy poprawie [289]. Toczą się współczesne badania z lekami hormonalnymi nowej generacji. W jednym badaniu z randomizacją na grupie 65 chorych poddanych neoadjuwantowej ADT wraz z abirateronem i prednizonem [290] zaobserwowano istotne zmniejszenie masy nowotworu oraz istotnie mniej nawrotów biochemicznych w czasie ponad 4-letniej obserwacji ($p = 0,0014$) w porównaniu z ADT. W zbiorczej analizie 3 randomizowanych badań, obejmującej 117 pacjentów, odsetek patologicznych całkowitych odpowiedzi wyniósł

9,4% i w tej grupie prowadził do poprawy czasu do nawrotu biochemicznego. Badanie III fazy z randomizacją CALBG 90203 z wykorzystaniem neoadjuwantowej hormonoterapii połączonej z chemioterapią docetakselem nie osiągnęło zakładanych punktów końcowych w aspekcie 3-letniej progresji biochemicznej, ze względu na jednoczesne stosowanie wczesnej ratunkowej radioterapii u części chorych, co utrudniło interpretację wyników. Na obecnym etapie skojarzenie neoadjuwantowej hormonoterapii i chemioterapii u chorych kwalifikowanych do RP nie jest rekomendowane [291].

Adjuwantowa terapia bikalutamidem w dawce 150 mg dziennie nie wpłynęła istotnie na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz zgonu. Przegląd systematyczny danych wskazuje na możliwe korzyści z adjuwantowej hormonoterapii ablacyjnej w zakresie czasu do nawrotu, ale nie dla OS [289, 292].

Randomizowane prospektywne badanie kliniczne nad rolą pooperacyjnej terapii systemowej — kombinacji 18-miesięcznej hormonoterapii leuprolidem i dodawanej lub nie chemioterapii docetakselem (6 cykli) TAX 3501 — zakończyło się przedwcześnie z powodu niskiej rekrutacji. W innych badaniach nad rolą adjuwantowej chemioterapii docetakselem nie wykazano poprawy wyników i uzupełniająca chemioterapia nie jest rekomendowana.

Postępowanie u chorych poddawanych radykalnej radioterapii

W przypadku kwalifikacji chorych do radykalnej radioterapii (radioterapia z pól zewnętrznych jako samodzielna metoda lub w połączeniu z brachyterapią) rekomenduje się zastosowanie neoadjuwantowej (4–6-miesięcznej), jednoczasowej oraz adjuwantowej hormonoterapii opartej na deprivacji androgenowej ADT (kastacja farmakologiczna) przez okres 1–3 lat. Takie postępowanie, znamienne poprawiające rokowanie chorych w odniesieniu do OS, powinno być rozważane u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do hormonoterapii. Powyższe zalecenia są oparte na wynikach kilku badań klinicznych III fazy. Część z tych badań weryfikowało znaczenie dołączenia hormonoterapii do radykalnej radioterapii, a część czas trwania hormonoterapii oraz różne schematy stosowanej radioterapii (zarówno w zakresie dawki całkowitej, jak i frakcjonowania). Z uwagi na odmienności w kryteriach kwalifikacji chorych do tych badań nie ma ostatecznie jasności, czy hormonoterapia powinna być stosowana jako postępowanie neoadjuwantowe i jednoczasowe czy wyłącznie jako leczenie adjuwantowe. Aktualnie prowadzone są kolejne badania, które mają odpowiedzieć na te pytania, a obowiązujące rekomendacje dopuszczają różne strategie stosowania uzupełniającej hormonoterapii skojarzonej z radioterapią.

Najczęściej rekomendowaną formą hormonoterapii jest monoterapia agonistami/antagonistami LHRH, jednak należy pamiętać, że badania porównujące krótkotrwałą (4–6 miesięcy) i długotrwałą (2–3 lata) ADT oparte były na maksymalnej androgenowej blokadzie — MAB (skojarzenie deprivacji androgenowej z antyandrogenami).

W przypadku raka gruczołu krokowego o bardzo wysokim ryzyku nawrotu (N+; N– z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10; PSA \geq 40 ng/ml) można rozważyć stosowanie skojarzenia ADT i octanu abirateronu. Przeprowadzono zbiorczą analizę 2 badań projektu STAMPEDE, w których porównywano uzupełniającą ADT ze skojarzeniem ADT + abirateron + prednizon (+ enzalutamid w jednym z badań). W analizie tej wykazano, że zastosowanie skojarzenia ADT + abirateron znamienne zmniejszało względne ryzyko uogólnienia choroby (HR = 0,53; 95% CI 0,44–0,64) oraz zgonu (HR = 0,60; 95% CI 0,48–0,73) w porównaniu z samodzielną ADT [226]. Nie obserwowano dodatkowych korzyści z dodania enzalutamidu do skojarzenia ADT + abirateron.

Rekomendacje

- Nie zaleca się neoadjuwantowej deprivacji androgenowej przed radykalną prostatektomią (I, A).
- Nie zaleca się adjuwantowej ADT u chorych na raka prostaty pN0 po RP.
- U chorych na raka prostaty z cechą pN0 po RT można rozważyć stosowanie adjuwantowej ADT (2–3 lata) (III, B).
- U chorych na raka prostaty z cechą pN+ po RP należy rozważyć zastosowanie uzupełniającej radioterapii w skojarzeniu z ADT (2–3 lata) (III, B).
- U chorych na raka prostaty z grupy wysokiego ryzyka nawrotu [N+; N– z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10 (GG \geq 4); PSA \geq 40 ng/ml] po radioterapii należy zastosować uzupełniającą terapię hormonalną — ADT + octan abirateronu (I, A).

Nawrót biochemiczny

W ciągu 3 lat od zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (prostatektomia, radioterapia) u co najmniej 14% chorych dochodzi do nawrotu i wymagają oni ponownego leczenia [293, 294]. Ponieważ niepowodzenie leczenia radykalnego (nawrót miejscowy lub uogólnienie) bez jednoczesnego wzrostu stężenia PSA zdarza się niezwykle rzadko, seryjne oznaczanie tego markera stanowi czułą metodę wykrywania nawrotów. Nawrót biochemiczny u chorych poddawanych wcześniej jednej z metod leczenia miejscowego o założeniu radykalnym (radioterapia lub prostatektomia) stanowi wskazanie do leczenia ratunkowego, dającego potencjalnie szansę na całkowite wyleczenie.

Nawrót biochemiczny u chorych po wyczerpaniu możliwości leczenia radykalnego jest dowodem na nieuleczalny charakter choroby nowotworowej i świadczy o obecności przewlekłego, aktywnego procesu nowotworowego [295]. Wzrost stężenia PSA w kolejnych oznaczeniach z reguły poprzedza o wiele miesięcy, a nawet lat, wystąpienie klinicznych objawów wznowy nowotworu. Mediana czasu do wystąpienia przerzutów u chorych ze zdiagnozowanym nawrotem biochemicznym wynosi 8 lat, przy czym > 60% chorych przeżywa 5 lat bez przerzutów [296]. Czynniki istotnie zwiększającymi ryzyko wczesnego wystąpienia przerzutów są stopień złośliwości w skali Gleasona ≥ 8 ($GG \geq 4$), nawrót biochemiczny w ciągu 2 lat od leczenia radykalnego, czas podwojenia PSA (PSA-DT) < 10 miesięcy [297]. W związku z powyższym w przypadku nawrotowego lub uogólnionego, bezobjawowego raka gruczołu krokowego, poza możliwościami ratunkowego leczenia miejscowego (radioterapia lub leczenie chirurgiczne) leczenie hormonalne nie musi być rozpoczynane natychmiast. Należy pamiętać, że długotrwała ADT wiąże się z szeregiem działań niepożądanych, takich jak osteoporoza, otyłość, zaburzenia lipidowe, wahania nastroju, depresja, a epizody sercowo-naczyniowe stanowią podstawową przyczynę zgonów chorych poddawanych ADT z powodu nawrotu biochemicznego [298]. Wydaje się jednak, że ADT oparta na zastosowaniu antagonistów GnRH charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia kardiologicznych działań niepożądanych w porównaniu z agonistami [298, 299]. W retrospektywnej analizie obejmującej 2200 chorych z nawrotem biochemicznym po leczeniu radykalnym porównano rokowanie pacjentów poddanych ADT natychmiastowej lub odroczonej (wdrażanej w momencie wystąpienia objawów choroby przerzutowej) [300]. Odsetek 10-letnich przeżyć całkowitych i swoistych dla raka był identyczny w obu grupach (odpowiednio 71,5% i 89%). Natomiast jedyną populacją wyraźnie korzystającą z natychmiastowej ADT byli chorzy z następującymi cechami: PSA-DT < 3 miesięcy lub stopień GG 4–5 (Gleason ≥ 8), lub nawrót biochemiczny w ciągu roku od zakończenia leczenia radykalnego [300].

Nawrót biochemiczny u chorych po leczeniu radykalnym, któremu towarzyszy potwierdzone w badaniach obrazowych uogólnienie choroby, stanowi podstawę rozpoznania wrażliwego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego (mCSPC, *metastatic castration-sensitive prostate cancer*). Leczenie chorych należących do tej grupy powinno być prowadzone zgodnie z zasadami leczenia chorych na pierwotnie uogólnionego mCSPC.

Ryzyko związane z długotrwałą deprywacją androgenową

Wieloletnia deprywacja androgenowa często skutkuje późno lub powoli rozwijającymi się działaniami niepożądanymi: wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, rozwojem osteopenii i osteoporozy, zmianami neuropsychologicznymi.

Wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 38% u chorych otrzymujących deprywację androgenową zaobserwowano w dużej metaanalizie badań obserwacyjnych [301]. Szczególnie silny efekt obserwowano u chorych z wcześniej rozpoznanyimi chorobami sercowo-naczyniowymi. Strategia prewencji opiera się na interwencji w modyfikowalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: uzyskaniu optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi, glikemii, parametrów lipidogramu; zaprzestaniu palenia tytoniu i uprawianiu tlenowej aktywności fizycznej.

Ryzyko złamań osteoporotycznych u chorych leczonych deprywacją androgenową jest o 21% wyższe niż u chorych nieotrzymujących takiej terapii [302]. Zasady prewencji i leczenia jatrogennej osteoporozy są analogiczne do tych dotyczących sporadycznej postaci choroby i opierają się na: nadzorze densytometrycznym, suplementacji wapnia i witaminy D₃ oraz zastosowaniu leków modulujących obrót kostny.

Do neuropsychologicznych następstw długotrwałej ADT należą: zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia lękowe i depresyjne, spadek sprawności motorycznej — zwiększone ryzyko upadków. Nie są znane skuteczne metody prewencji — obowiązuje postępowanie objawowe.

Rekomendacje

- Regularne oznaczanie stężenia PSA stanowi czołą metodę wykrywania nawrotu raka gruczołu krokowego (I, A).
- U chorych z nawrotem biochemicznym należy rozważyć możliwości zastosowania miejscowego leczenia ratunkowego (I, A).
- Nawrót biochemiczny u chorych po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego nie wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia systemowego (II, A).
- Niezwłoczne wdrożenie ADT u chorych z nawrotem biochemicznym powinno być rozważane u chorych, u których występuje co najmniej jedna z następujących cech: PSA-DT < 10 miesięcy, GG 4–5 (Gleason ≥ 8) ($GG \geq 4$), nawrót biochemiczny w ciągu roku od zakończenia leczenia radykalnego (II, A).

- Zgony sercowo-naczyniowe stanowią podstawową przyczynę śmierci chorych poddawanych depriwacji androgenowej z powodu izolowanego nawrotu biochemicznego (I, A).
- U chorych wyjściowo z podwyższonym ryzykiem schorzeń sercowo-naczyniowych zastosowanie antagonistów GnRH wydaje się być postępowaniem bardziej bezpiecznym niż stosowanie agonistów GnRH (III, B).
- W prewencji późnych powikłań u wszystkich chorych, którzy będą otrzymywać ADT > 12 miesięcy, zaleca się:
 - utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, glikemii i stężenia cholesterolu za pomocą typowych interwencji (IV, B);
 - aktywność fizyczną, w tym ćwiczenia z obciążeniem (IV, B);
 - unikanie palenia tytoniu (II, B);
 - suplementację wapnia 1000 mg/dobę i witaminy D3 1000 j.m./dobę (IV, B);
 - ocenę gęstości mineralnej kośćca i włączenie terapii antyresorpcyjnej w przypadku rozpoznania osteoporozy (IV, B).

Uogólniony, wrażliwy na kastrację rak prostaty (mCSPC)

W 2014 roku zaprezentowano wyniki badania CHARTED porównującego skojarzenie docetakselu ($6 \times \text{DXL } 75 \text{ mg/m}^2$ bez prednizonu) i ADT z samą ADT w pierwszej linii leczenia uogólnionego mCSPC [303]. W ogólnej populacji chorych na mCSPC wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 28% ($p = 0,0018$ (mediana OS w ramieniu z chemiohormonoterapią — 57,6 miesiąca, a w ramieniu z samodzielną ADT — 47,2 miesiąca). W populacji chorych z tak zwanymi masywnymi przerzutami (tzw. *high volume* — przerzuty narządowe lub co najmniej 4 ogniska w kościach, w tym przynajmniej jedno poza miednicą i kręgosłupem), stanowiącej 65% badanej populacji, zaobserwowano znamienne poprawę rokowania pod wpływem chemiohormonoterapii HR dla OS = 0,63, $p < 0,001$ przy medianach OS wynoszących 51,2 miesiąca (DXL + ADT) oraz 34,4 miesiąca (ADT) [266]. Z kolei w populacji chorych z ograniczonym rozsiewem nie odnotowano wyraźnej przewagi z dodania docetakselu do ADT (HR dla OS = 1,04; $p = 0,86$). W przeciwieństwie do badania CHARTED, w analogicznym badaniu STAMPEDE, które również potwierdziło przewagę chemiohormonoterapii nad samodzielną hormonoterapią u chorych na mCSPC, nie wykazano istotnych różnic w aktywności leczenia skojarzonego w zależności od masywności rozsiewu [304]. Tym samym aktualnie uważa się, że w przypadku braku

możliwości stosowania NHA i braku przeciwwskazań do stosowania docetakselu, zastosowanie tego leku powinno być rozważane u wszystkich chorych na mCSPC, szczególnie w przypadku pierwotnego uogólnienia.

Podobnie jak zastosowanie docetakselu również zastosowanie nowoczesnych terapii hormonalnych (NHA) w skojarzeniu z ADT znamienne poprawia rokowanie chorych na mCSPC w porównaniu z samodzielną ADT. W badaniach STAMPEDE i LATITUDE porównywano ciągłe stosowanie abirateronu w skojarzeniu z ADT do samodzielnej ADT. W badaniach tych wykazano znamienne (o około 35% — odpowiednio HR = 0,63 i HR = 0,66) zmniejszenie względnego ryzyka zgonu po zastosowaniu abirateronu + ADT w porównaniu z samą ADT [305, 306]. Wieloramienna konstrukcja badania STAMPEDE pozwoliła na bezpośrednie porównanie dwóch ramion, w których stosowano docetaksel lub abirateron u chorych na mCSPC. Analiza ta nie wykazała istotnych różnic w odniesieniu do OS w przypadku stosowania abirateronu lub docetakselu (HR = 1,13; $p = 0,53$). Ciągłe stosowanie abirateronu w porównaniu z 4-miesięczną kuracją docetaksem pozwalało jednak na zmniejszenie względnego ryzyka progresji obrazowej i biochemicznej [307]. Oprócz docetakselu i abirateronu kilka badań oceniało aktywność nieodwracalnych inhibitorów AR. W badaniu ENZAMET, w którym porównywano enzalutamid skojarzony z ADT z MAB (ADT + bikalutamid/nilutamid/flutamid), wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu w ramieniu skojarzonym (HR = 0,67; $p = 0,002$) [308]. Dodatkowo, enzalutamid był oceniony również w badaniu ARCHES, gdzie u chorych na mCSPC oceniano korzyść ze skojarzenia ADT z tym lekiem w porównaniu z ADT + placebo. Zastosowanie enzalutamidu ponownie przełożyło się na znamienne poprawę OS w porównaniu z samą ADT (HR = 0,66; $p < 0,001$) [309]. Z kolei w bardzo podobnym badaniu TITAN podobne korzyści (HR = 0,65; $p < 0,0001$) wykazano dla apalutamidu skojarzonego z ADT w porównaniu z samodzielną ADT [310]. Zarówno w badaniu ENZAMET, jak i TITAN część chorych przed włączeniem do badania otrzymywała docetaksel jako leczenie standardowe, jednak w tych badaniach nie udało się jednoznacznie stwierdzić, czy wcześniejsze stosowanie docetakselu wpływa na aktywność NHA. Tym samym we wszystkich wyżej wymienionych badaniach wykazano, że aktywność NHA skojarzonych z depriwacją androgenową wydaje się porównywalna z aktywnością docetakselu w skojarzeniu z ADT.

Kolejnym etapem badań nad leczeniem chorych na mCSPC była ocena terapii trójlekowych opartych na skojarzeniu ADT, docetakselu i nowoczesnych leków hormonalnych w porównaniu z obowiązującym wówczas standardem (ADT + DXL). W badaniu PEACE-1 wykazano znamienne poprawę rokowania chorych na mCSPC

w wyniku zastosowania skojarzenia ADT z docetakselem i abirateronem [311]. Terapia trójlekowa zmniejszyła znamienne względne ryzyko zgonu o 25% w porównaniu z ADT + docetaksel (HR = 0,75; p = 0,017) [312]. W populacji chorych z masywnym rozsiewem (*high volume*) mediana OS zwiększyła się z 44 do 61 miesięcy. Z kolei w badaniu ARASENS porównywano skojarzenie ADT + docetaksel + darolutamid z ADT + docetaksel. W badaniu tym również wykazano znamienne wyższość schematu 3-lekowego w odniesieniu do OS przy odsetku 4-letnich przeżyć całkowitych wynoszącym 62,7% w ramieniu eksperymentalnym i 50,4% w ramieniu ADT + docetaksel, co przekładało się na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu (HR = 0,68, p < 0,001) [313]. Tym samym optymalnym postępowaniem u chorych na uogólnionego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego w stadium masywnego rozsiewu (*high volume*), powinno być stosowanie terapii trójlekowych opartych na skojarzeniu depriwacji androgenowej z chemioterapią docetakselem i nowoczesnym lekiem hormonalnym (abirateron lub darolutamid). Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na mCSPC przedstawia rycina 7.

Rekomendacje

- W leczeniu chorych na mCSPC nie powinno się stosować samodzielnej ADT (I, A).
- Docetaksel skojarzony z ADT ma porównywalną skuteczność jak ADT skojarzona z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) w leczeniu chorych na mCSPC (I, A).
- U wszystkich chorych na mCSCP w stadium masywnego rozsiewu należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT z NHA lub docetakselem (I, A).
- Terapia 3-lekowa (ADT + docetaksel + abirateron lub darolutamid) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mCSPC (I, A).
- Terapia 3-lekowa (ADT + docetaksel + abirateron/darolutamid) stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mCSPC (III, B).

Oporny na kastrację rak prostaty (CRPC)

Przerwanie stymulacji androgenowej prowadzi u większości pacjentów do czasowej kontroli raka stercza, ostatecznie jednak rozwija się tak zwany rak stercza oporny na kastrację (CRPC, *castration resistant prostate cancer*). Powszechnie przyjęta definicja stanowi, że tę fazę choroby można rozpoznać u chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy (< 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l) oraz

(i) progresją biochemiczną definiowaną jako trzy kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie co najmniej tygodnia, skutkujące dwoma 50-procentowymi wzrostami powyżej najniższej wartości (nadir) uzyskanej w trakcie aktualnie stosowanego leczenia przy nominalnej wartości PSA > 2 ng/ml, (ii) progresją radiologiczną definiowaną jako pojawienie się nowych zmian chorobowych: 2 lub więcej nowych zmian kostnych w scyntygrafii kości lub (iii) progresją w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST [314].

Oporny na kastrację rak stercza bez przerzutów (nmCRPC)

Mimo wysokiej skuteczności ADT stosowanej w leczeniu uzupełniającym czy w przypadku nawrotu biochemicznego, u większości chorych dochodzi ostatecznie do rozwoju oporności na kastrację (mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację 2–3 lata) [315]. U większości chorych z tej grupy, mimo narastania stężenia PSA, nie stwierdza się, w konwencjonalnych metodach obrazowania (TK, scyntygrafia kośćca), obecności przerzutów odległych. Taka sytuacja pozwala na rozpoznanie nieprzerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (nmCRPC). Diagnostyka obrazowa powinna być wykonywana u wszystkich pacjentów z klinicznym podejrzeniem choroby przerzutowej, niezależnie od stężenia PSA, natomiast u chorych bezobjawowych zaleca się wykonywanie jej przy stężeniu PSA ≥ 2 ng/ml, a następnie, w razie niestwierdzenia zmian przerzutowych, przy wzroście stężenia PSA do 5 ng/ml. W kolejnych etapach, przy braku potwierdzenia obecności przerzutów, wykonuje się diagnostykę obrazową przy każdym podwojeniu oznaczenia stężenia PSA co 12 tygodni [316]. U 30% chorych dochodzi do uogólnienia choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoznania nmCRPC [317]. Wykazano, iż dynamika wzrostu stężenia PSA wyrażona czasem podwojenia jego stężenia PSA-DT (*PSA doubling time*) koreluje z ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych oraz ryzykiem zgonu. U chorych na nmCRPC z PSA-DT < 6 miesięcy mediana czasu wolnego od wystąpienia przerzutów kostnych wynosi 18,7 miesiąca vs. 25,2 miesiąca w populacji ogólnej nmCRPC [318]. Z kolei, w porównaniu z chorymi na nmCRPC z PSA-DT ≥ 15 miesięcy, ryzyko wystąpienia przerzutów wzrasta 10-krotnie przy PSA-DT < 3 miesięcy (HR = 10,0), 3-krotnie (HR = 3,3) przy PSA-DT w przedziale 3–8,9 miesięcy oraz o 30% (HR = 1,33) u chorych z PSA-DT w przedziale 9–14,9 miesiąca [319]. Stwierdzono także związek PSA-DT z ryzykiem zgonu zależnym od raka stercza (w odniesieniu do grupy z PSA-DT ≥ 15 miesięcy) — HR = 12,4 dla PSA-DT < 3 miesięcy, HR = 2,9 dla PSA-DT 3–8,9 miesiąca oraz HR = 1,59 dla PSA-DT 9–14,9 miesiąca [319].

Warto podkreślić, iż u chorych na nmCRPC obrazowanie metodami o najwyższej czułości, takimi jak 68Ga-PSMA-PET/TK, pozwala stwierdzić aktywną chorobę u 98% chorych, u których nie wykazano nieprawidłowości w badaniach konwencjonalnych. U 44% chorych stwierdzono chorobę ograniczoną do miednicy, a u 55% ujawniono przerzuty odległe [320]. Należy jednak pamiętać, że nie wiadomo, czy wcześniejsze wykrycie przerzutów odległych w wysoce czułych metodach obrazowania ma jakikolwiek wpływ na rokowanie chorych.

Konsekwencją wystąpienia przerzutów odległych jest ryzyko pojawienia się powikłań kostnych (SRE, *skeletal-related events*), pogorszenia jakości życia (m.in. dolegliwości bólowe), a także wzrost ryzyka zgonu.

W leczeniu chorych na nmCRPC, na podstawie badań III fazy, zarejestrowano następujące nieodwracalne inhibitory receptora androgenowego: apalutamid, darolutamid oraz enzalutamid.

Do badania SPARTAN włączono 1207 chorych na nmCRPC (N0-1M0) z PSA-DT ≤ 10 miesięcy, których randomizowano w stosunku 2 : 1 do leczenia apalutamidem z ADT lub placebo + ADT. Zastosowanie apalutamidu wiązało się ze znamienym zwiększeniem mediany przeżycia wolnego od przerzutów (MFS, *metastasis-free survival*) z 16,2 miesiąca (placebo) do 40,5 miesiąca (apalutamid), przy HR = 0,30 (95%CI 0,24–0,36) oraz znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 22% (HR = 0,78; 95%CI 0,64–0,96) przy medianach OS wynoszących 73,9 miesiąca (apalutamid) oraz 59,9 miesiąca (placebo) [321]. Działania niepożądane występujące częściej w ramieniu z apalutamidem obejmowały zmęczenie, wysypkę, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, nadciśnienie tętnicze, bóle stawów, niedoczynność tarczycy oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Z kolei w badaniu ARAMIS porównywano darolutamid z placebo w grupie 1509 chorych na nmCRPC (N0-1M0, PSA-DT ≤ 10 miesięcy). Darolutamid znamienne zwiększył MFS (HR = 0,41; 95%CI 0,34–0,50) z mediany 18,4 miesiąca (placebo) do mediany 40,4 miesiąca (darolutamid) przy znamiennej redukcji względnego ryzyka zgonu o 31% (HR = 0,69; 95% CI 0,53–0,88) [322]. Należy jednak pamiętać, że dane dotyczące OS są niedojrzałe (mediana czasu obserwacji to 29 miesięcy w najbardziej aktualnej publikacji wyników badania). W odniesieniu do działań niepożądanych darolutamidu najczęściej obserwowano uczucie zmęczenia, bóle stawów oraz nadciśnienie tętnicze. W trzecim z badań (PROSPER) porównywano enzalutamid + ADT z placebo + ADT u chorych na nmCRPC (N0M0, PSA-DT ≤ 10 miesięcy). Zastosowanie enzalutamidu znamienne zmniejszyło ryzyko przerzutów (HR = 0,29; 95%CI 0,24–0,35) przy medianach MFS wynoszących 36,6 miesiąca (enzalutamid) oraz 14,7 miesiąca (placebo). Jednocześnie zaobserwowano znamiennej redukcję względnego

ryzyka zgonu (HR = 0,73; 95%CI 0,61–0,89) przy medianach OS wynoszących 67,0 miesiąca (enzalutamid) oraz 56,3 miesiąca (placebo) [323]. Zastosowanie enzalutamidu wiązało się z występowaniem typowych dla tego leku działań niepożądanych, to jest zmęczenia, nadciśnienia tętniczego, powikłań sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń neurologicznych. Dodatkowo enzalutamid był porównywany z aktywną terapią (bikalutamid) w badaniu II fazy STRIVE u 396 chorych na CRPC, spośród których u 139 rozpoznano nmCRPC. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), którą definiowano jako progresję PSA, progresję w badaniach obrazowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu STRIVE stwierdzono znamiennej (76%) redukcję ryzyka progresji u chorych na nmCRPC otrzymujących enzalutamid w porównaniu z bikalutamidem (HR = 0,24; 95%CI 0,14–0,42) [324]. Badanie to jednoznacznie wskazuje na istotnie gorszą aktywność bikalutamidu, który nie powinien być stosowany w dobie dostępności antyandrogenów nowej generacji.

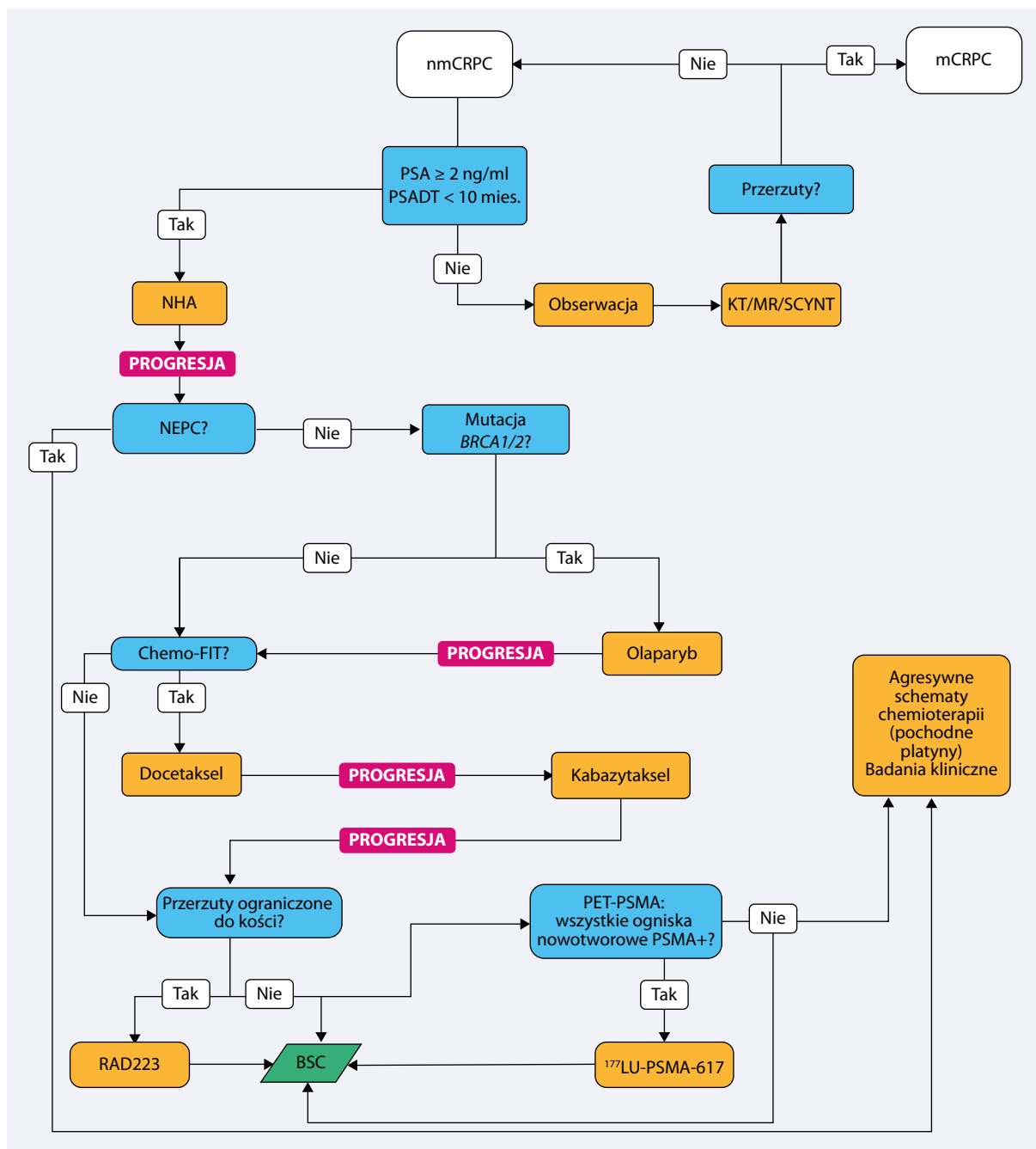
Mimo niemal identycznej konstrukcji wspomnianych rejestracyjnych badań III fazy, z uwagi na różnice w raportowaniu i klasyfikacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych, należy zachować daleko idącą ostrożność w interpretacji częstości występowania działań niepożądanych poszczególnych leków. Z kolei oceniając ich efektywność, należy zwrócić uwagę na charakterystykę wyjściową chorych włączonych do poszczególnych badań (np. w badaniu PROSPER wyższa mediana wyjściowego PSA, niższa mediana PSA-DT) oraz okres obserwacji [321–323].

Kwalifikując chorych na nmCRPC do leczenia z wykorzystaniem nieodwracalnych inhibitorów AR, należy każdorazowo uwzględnić potencjalne korzyści oraz ryzyko związane z takim postępowaniem, uwzględniając między innymi choroby współistniejące, stan sprawności chorych, a także przewlekły charakter leczenia. Nie mniej istotne znaczenie mają preferencje pacjenta co do intensywności leczenia czy schematu przyjmowania leku (m.in. liczba podań w ciągu doby, konieczność przyjmowania leku w trakcie posiłku).

Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych na nmCRPC przedstawia rycina 8.

Rekomendacje

- Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania PET/TK u chorych na nmCRPC rozpoznanych na podstawie konwencjonalnych badań obrazowych (III, B).
- U chorych na nmCRPC należy kontynuować ADT (I, A).
- U chorych na nmCRPC z PSA ≥ 2 ng/ml i PSA-DT ≤ 10 miesięcy wskazane jest dołączenie do ADT nieodwracalnego blokera AR (apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) (I, A).



Rycina 8. Algorytm postępowania u chorych na nieprzerutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (nmCRPC, *non-metastatic castrate-resistant prostate cancer*); mCRPC (*metastatic castration-resistant prostate cancer*) — przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; PSA-DT (PSA doubling time) — czas podwojenia PSA; NHA (*novel hormonal agents*) — nowoczesne leki hormonalne (apalutamid, darolutamid, enzalutamid); NEPC (*neuroendocrine prostate cancer*) — neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego; BSC (*best supportive care*) — leczenie objawowe

Zasady oceny progresji w trakcie leczenia systemowego chorych na mCRPC

Istotnym problemem w praktyce klinicznej często okazuje się wykrycie progresji choroby na etapie mCRPC, która wymaga zmiany strategii postępowania i wdrożenia kolejnej linii terapii. Problem ten jest

przede wszystkim związany z typowym charakterem, bardzo często izolowanego, rozsiewu do układu kostno-szkieletowego i charakteru przerzutów kostnych (zmiany osteosklerotyczne/osteoblastyczne). Poniżej przedstawiono kryteria rozpoznania progresji mCRPC uzasadniające wdrożenie kolejnej linii leczenia (tab. 11 [314, 325–328]).

Tabela 11. Kryteria zakończenia leczenia danej linii opornego na kastrację raka stercza z powodu progresji

Progresja w tkankach miękkich	Rozpoznanie progresji zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Brak zastosowania dla kryteriów PCWG-3. Rozpoznanie progresji w przypadku pojawienia się zmiany osteosklerotycznej w układzie kostnym w badaniu tomograficznym jest błędem [325]
Progresja w układzie kostnym	Odpowiedź na leczenie w układzie kostnym oceniana jest w scyntygrafii w oparciu o kryteria PCWG-3 — Podejrzanie progresji w scyntygrafii jest uzasadnione w przypadku pojawienia się co najmniej dwóch nowych zmian kostnych w pierwszej ocenie po rozpoczęciu danej linii leczenia w porównaniu z badaniem wyjściowym — W takim wypadku konieczne jest wykonanie potwierdzającej scyntygrafii po ≥ 6 tygodniach — Potwierdzenie progresji to potwierdzenie obecności dwóch kolejnych, nowych zmian kostnych [łącznie w porównaniu z badaniem wyjściowym — cztery zmiany (tzw. zasada 2 + 2)] (ryc. 9A [326]) — W przypadku ujawnienia się nowych ognisk kostnych dopiero w kolejnych badaniach scyntygraficznych (pierwsze badanie po rozpoczęciu leczenia — identyczne z wyjściowym) konieczne jest potwierdzenie obecności tych zmian w kolejnym badaniu scyntygraficznym (ryc. 9B [326]) — Inne badania obrazowe mogą być użyteczne klinicznie i wykrywać progresję w narządach i tkankach miękkich, ale nie zmieniają zasad oceny odpowiedzi w kościach [314]
Progresja biochemiczna (samodzielnie nie stanowi o zakończeniu leczenia danej linii)	Progresja choroby określona jest na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężeniu PSA > 2 ng/ml; Definicja ta jest zalecana przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne [327], nie stosuje się kryteriów PCWG-3 [314] Izolowany, wczesny wzrost stężenia PSA, bez progresji w badaniach obrazowych i bez pogorszenia samopoczucia chorego może być przejawem korzystnej odpowiedzi i nie może być przyczyną przerwania leczenia [328]

Leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza

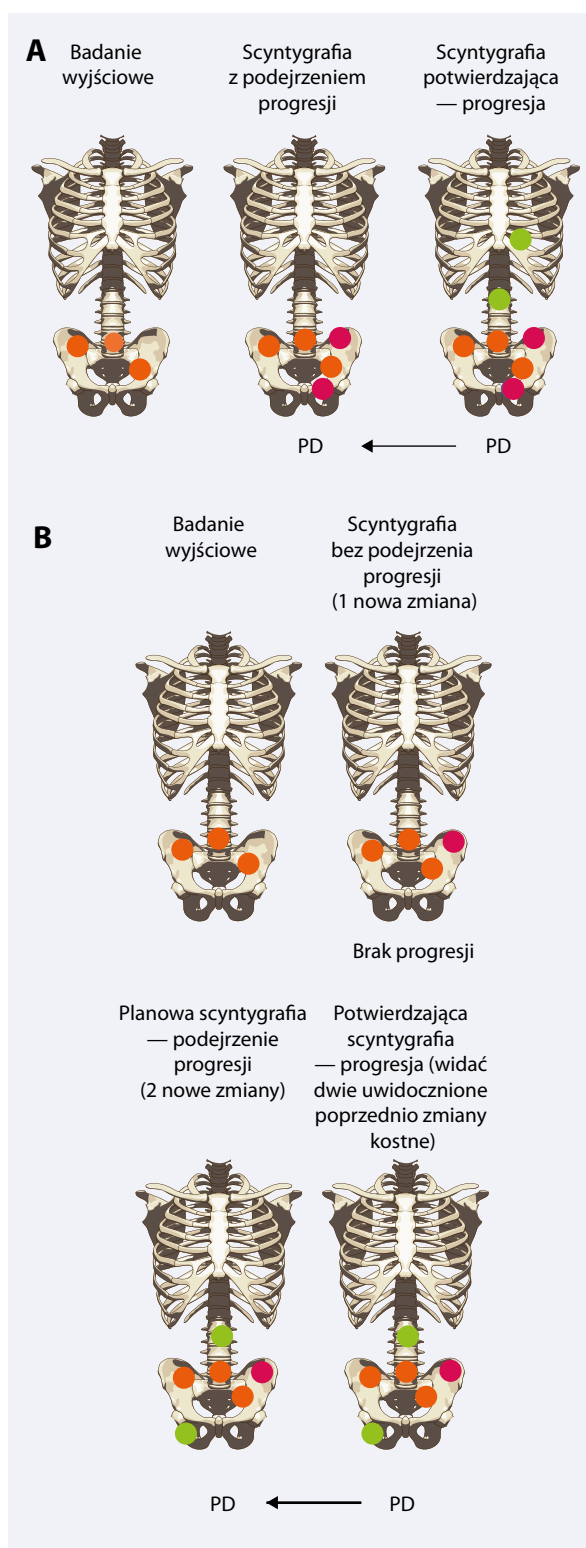
Rokowanie chorego na przerzutowego CRPC (mCRPC) jest złe, dlatego też wcześniejsze postępowanie terapeutyczne koncentruje się na opóźnieniu występowania zjawiska oporności na kastrację, a po jej wystąpieniu na zmniejszaniu ryzyka pojawienia się przerzutów u chorych z progresją biochemiczną. Należy pamiętać, że przyczyną pogorszenia funkcjonowania i ostatecznie zgonu chorego na mCRPC jest wzrost mas nowotworowych, a opieranie decyzji medycznych wyłącznie na stężeniu PSA w surowicy jest błędnym uproszczeniem sytuacji klinicznej.

Pierwszym lekiem o potwierdzonej efektywności w leczeniu chorych na mCRPC był mitoksantron [329]. W badaniu z randomizacją obejmującym pacjentów z dolegliwościami bólowymi i progresją w trakcie leczenia hormonalnego porównano jakość życia w grupie otrzymującej mitoksantron i prednizon oraz pacjentów otrzymujących sam prednizon. U wszystkich chorych utrzymywano kastracyjne stężenia testosteronu. W badaniu wykazano, że pacjenci otrzymujący mitoksantron wykazywali istotną redukcję dolegliwości bólowych, a efekt paliatywny leczenia utrzymywał się dłużej niż w przypadku samych steroidów (43 tygodnie vs. 18 tygodni). Jednocześnie nie wykazano, aby zastosowanie mitoksantronu wpływało na rokowanie chorych [329]. Obecnie stosowanie mitoksantronu, wobec szeregu opcji terapeutycznych istotnie poprawiających OS, ma znaczenie historyczne.

Pierwszym lekiem poprawiającym rokowanie chorych na mCRPC był docetaksel. W badaniu III fazy porównano standardowe na ówczesnym etapie leczenie z udziałem mitoksantronu i steroidów ze skojarzeniem docetakselu i steroidów, przy czym docetaksel stosowano w dawce 75 mg/m^2 co 3 tygodnie lub 30 mg/m^2 w rytmie cotygodniowym. W badaniu wykazano, że docetaksel stosowany co 3 tygodnie znamienne zmniejszył względne ryzyko zgonu w porównaniu z mitoksantronem ($\text{HR} = 0,76$; $p = 0,009$), przy czym istotnych różnic nie obserwowano między mitoksantronem a docetaksem podawanym co tydzień. Mediana OS wyniosła 16,5 miesiąca w grupie mitoksantronu, 18,9 miesiąca (docetaksel co 3 tygodnie) i 17,4 miesiąca (docetaksel co tydzień). Niezależnie od sposobu dawkowania, docetaksel w porównaniu z mitoksantronem znamienne zmniejszał również nasilenie bólu ($35\% \text{ vs. } 22\%$, $p = 0,01$) [330, 331]. Aktywność docetakselu względem OS została potwierdzona także w badaniu porównującym skuteczność skojarzenia docetaksel + estramustyna + prednizon ze skojarzeniem mitoksantron + prednizon [332]. Połączenie to nie jest jednak rekomendowane z uwagi na toksyczność estramustyny przy braku korzyści klinicznych z dołożenia tego leku do schematu leczenia.

Leczenie docetaksem może być skutecznie i bezpiecznie stosowane u pacjentów w podeszłym wieku pod warunkiem uprzedniej właściwej oceny stanu zdrowia i związanego z nim ewentualnego dodatkowego ryzyka [333].

Wartościową opcją postępowania jest stosowanie docetakselu w dawce 50 mg/m^2 w rytmie co 2 tygodnie zamiast 75 mg/m^2 co 3 tygodnie. W randomizowanym



Rycina 9. A. Pojawienie się co najmniej dwóch nowych zmian w pierwszej scyntygrafii po wdrożeniu leczenia i potwierdzenie progresji w przypadku ujawnienia się w potwierdzającej scyntygrafii kolejnych zmian (co najmniej dwóch); **B.** Pojawienie się co najmniej dwóch nowych zmian w kolejnych (nie w pierwszym badaniu po rozpoczęciu leczenia) scyntygrafii i potwierdzenie obecności tych zmian w kolejnym badaniu (opracowano na podstawie [326]); PD (*progressive disease*) — progresja choroby

badaniu klinicznym wykazano, że u pacjentów leczonych co 2 tygodnie istotnie rzadziej występuje neutropenia i gorączka neutropeniczna, jakość życia ulega poprawie, a czas do niepowodzenia leczenia jest dłuższy niż w grupie otrzymującej leczenie co 3 tygodnie [334].

Zastosowanie kabazytakselu — leku o udowodnionym efekcie terapeutycznym u chorych na mCRPC doświadczających progresji po lub w trakcie docetakselu — wiąże się z poprawą rokowania, jednak lek ten nie powinien być stosowany zamiast docetakselu w ramach pierwszej linii leczenia. W badaniu III fazy nie potwierdzono bowiem wyższości kabazytakselu nad chemioterapią opartą o docetaksel i lek ten nie powinien być stosowany jako pierwsza opcja chemioterapii u chorych na mCRPC [335].

Obecnie zastosowanie docetakselu w ramach leczenia I linii chorych na mCRPC powinno być rozważane w przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka. W badaniu II fazy Annala i wsp. [336] wykazano wyższość chemioterapii nad NHA w ramach I linii leczenia u chorych z grupy wysokiego ryzyka, definiowanego jako: obecność przerzutów do wątroby, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH > N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT).

Obecnie wiadomo, że oporność na kastrację nie jest synonimem hormonooporności. Okazuje się bowiem, że progresja choroby mimo kastracyjnych stężeń testosteronu jest w zdecydowanej większości przypadków nadal napędzana przez androgeny syntetyzowane poza gonadami, między innymi w nadnerczach czy w mikrośrodowisku guza. Tym samym dodatkowe działania ukierunkowane na szlak sygnalizacyjny związany z receptorem androgenowym (AR) może przynieść korzyści u chorych na CRPC. Takie założenie doprowadziło do opracowania leków blokujących biosyntezę androgenów lub nieodwracalnych inhibitorów AR (NHA, *novel hormonal agents*). Korzyści z takiej strategii u chorych na CRPC wielokrotnie potwierdzono w badaniach i praktyce klinicznej [324, 337]. Obecnie nie ma żadnych naukowych przesłanek do włączania leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bicalutamid) u chorych na mCRPC z kastracyjnymi stężeniami androgenów w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności. Brak jest także naukowego uzasadnienia dla długotrwałego stosowania tradycyjnych antyandrogenów u chorych na raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację. Powszechnie nie zaleca się również długotrwałego stosowania słabych antyandrogenów z tej grupy w połączeniu z ADT (tzw. maksymalna androgenowa blokada — MAB). Jest to tym ważniejsze, że istnieją naukowe dowody na pogorszenie aktywności nowoczesnych leków hormonalnych u chorych na CRPC wcześniej poddawanych długotrwałej terapii słabymi antyandrogenami [338].

W Unii Europejskiej do leczenia mCRPC zarejestrowano 2 leki z grupy NHA: octan abirateronu oraz enzalutamid. Oba preparaty przebadano zarówno u chorych wcześniej leczonych docetaksel, jak i u bezobjawowych chorych niepoddawanych wcześniej chemioterapii.

W badaniach III fazy u chorych na mCRPC po stosowaniu docetakselu lub bez wcześniejszej chemioterapii w stadium oporności na kastrację porównywano octan abirateronu skojarzony z prednizonem do samego prednizonu. Chorzy otrzymywali leczenie do progresji radiologicznej lub klinicznej lub do decyzji o rozpoczęciu nowego leczenia. Natomiast izolowana progresja PSA nie mogła stanowić samodzielnego powodu zakończenia leczenia w badaniu. W badaniu oceniającym stosowanie abirateronu w połączeniu z prednizonem u chorych wcześniej niepoddawanych chemioterapii (COU-AA-302) wykazano znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu w porównaniu z samym prednizonem (HR = 0,81; p = 0,0033) przy medianach OS wynoszących 34,7 miesiąca (abirateron + prednizon) wobec 30,3 miesiąca (prednizon) [339]. Analiza podgrup sugerowała, że zastosowanie abirateronu u pacjentów w lepszym stanie ogólnym, z niższymi stężeniami PSA i mniejszą aktywnością fosfatazy zasadowej sprzyja lepszym wynikom terapii — z tej analizy płynie wniosek o zasadności jak najwcześniejszego zastosowania tego leczenia, bezpośrednio po rozpoznaniu mCRPC. Należy jednak pamiętać, że do badania włączano wyłącznie pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) — 0–1, bezobjawowych lub skąpoobjawowych i bez przerzutów w narządach trzewnych. Wyniki badania wskazujące na aktywność octanu abirateronu u chorych na mCRPC przed zastosowaniem chemioterapii należy zatem odnosić do takiej populacji chorych, w której leczenie prowadzi się do momentu potwierdzenia co najmniej 2 z 3 rodzajów progresji (biochemiczna, radiologiczna, kliniczna).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3.–4. związanymi ze stosowaniem abirateronu były zaburzenia czynności serca, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej oraz nadciśnienie tętnicze. Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego należy wiązać z tendencją do występowania zaburzeń wodno-elektrolitowych w trakcie stosowania abirateronu, co nakazuje ostrożność przy kwalifikowaniu do tej terapii pacjentów z niewydolnością krążenia lub retencją płynów z innych przyczyn [339]. Analizy potwierdzają korzystny wpływ octanu abirateronu na jakość życia chorych na mCRPC [340].

Enzalutamid, pierwszy przedstawiciel nowej generacji nieodwracalnych inhibitorów AR, okazał się również lekiem aktywnym u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu docetakselu. Badanie III fazy PREVAIL u chorych nieotrzymujących wcześniej (na etapie CRPC) chemioterapii miało bardzo podobne kryteria

włączenia jak badanie COU-AA-302 z abirateronem, z tą różnicą, że do analizy z enzalutamidem można było włączać chorych z przerzutami narządowymi [341]. Kryteria zakończenia leczenia przedstawiały się podobnie jak w badaniach z abirateronem, czyli izolowana progresja PSA nie przerywała terapii w ramach badania. Zastosowanie enzalutamidu u chorych na mCRPC, nie otrzymujących wcześniej docetakselu, wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo (HR = 0,77; p = 0,0002) przy medianach OS wynoszących 35,3 miesiąca (enzalutamid) i 31,3 miesiąca (placebo) [341]. Najczęstszymi klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi enzalutamidu były zmęczenie i nadciśnienie tętnicze oraz upadki. Ośrodkowe działania niepożądane wiążą się z wysoką penetracją cząsteczki leku przez barierę krew–mózg i wskazują na konieczność uwzględnienia stanu neurologicznego pacjenta przy kwalifikacji do leczenia.

Kwestia doboru leku z grupy NHA u pacjentów bezobjawowych lub skąpoobjawowych nieleczonych wcześniej chemioterapią jest dyskusyjna, należy jednak zawsze uwzględnić dodatkowe obciążenia chorego. Podnoszona jest też kwestia właściwego doboru pierwszego leczenia hormonalnego lekami z grupy NHA w aspekcie ewentualnej opcji stosowania kolejnego NHA po wcześniejszym niepowodzeniu terapii. Dostępne wyniki badań wskazują na potencjalnie niewielką przewagę sekwencji abirateron → enzalutamid nad enzalutamid → abirateron w odniesieniu wyłącznie do czasu przeżycia wolnego od progresji i niewielkiego odsetka obiektywnych odpowiedzi przy drugim NHA, jednak bez korzyści w odniesieniu do OS [342]. W badaniu porównującym powtórne zastosowanie NHA (o innym mechanizmie działania) z kabazytaksel u chorych na mCRPC wcześniej otrzymujących zarówno NHA, jak i docetaksel, jednoznacznie wykazano znamiennej przewagę kabazytakselu nad NHA w kontekście PFS i OS [343]. Znikoma aktywność sekwencyjnego stosowania NHA nie uzasadnia stosowania takiego postępowania w praktyce klinicznej.

Swoista immunoterapia

Immunoterapia z wykorzystaniem modyfikowanych autologicznych komórek dendrytycznych (sipuleucel-T) wykazała aktywność w grupie chorych na skąpoobjawowego mCRPC w porównaniu z placebo. W grupie sipuleucel-T zaobserwowano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 22% w porównaniu z grupą placebo, co przełożyło się na zwiększenie mediany OS o 4,1 miesiąca (25,8 miesiąca w grupie sipuleucel-T w porównaniu z 21,7 miesiąca w grupie placebo). Czas do obiektywnej progresji choroby był podobny w obu badanych grupach. Zdarzenia niepożądane, które były częściej zgłaszane w grupie badanej, obejmowały dreszcze, gorączkę i ból

głowy [344]. Obecnie lek nie jest dostępny w Europie. Do tej pory wszystkie badania kliniczne z wykorzystaniem nowoczesnych inhibitorów punktów końcowych u chorych na mCRPC zakończyły się niepowodzeniem.

Podsumowanie

We wszystkich protokołach leczenia pacjentów [345] z progresją mimo kastracyjnych stężeń testosteronu potwierdzano i utrzymywano kastracyjne stężenia testosteronu. Wszystkie dostępne dane dotyczące efektów leczenia systemowego chorych na mCRPC odnoszą się wyłącznie do pacjentów, u których utrzymywano kastracyjne stężenia testosteronu. Obecnie wiadomo, że deprywacja androgenowa powinna być łączona z docetaksem, NHA lub skojarzeniem docetakselu i NHA u chorych na mCSPC. Informacje dotyczące wyboru terapii u chorych na mCRPC, którzy na etapie choroby wrażliwej na kastrację byli eksponowani na leki cytotoksyczne lub NHA są przedmiotem dalszych podrozdziałów. Wobec popularności leczenia mCSPC docetaksem w skojarzeniu z kastracją w Polsce należy stwierdzić, że ta grupa pacjentów po progresji odnosi większe korzyści z wdrożenia leków z grupy NHA niż ponownej terapii docetaksem [346].

Algorytm postępowania u chorych na mCRPC, którzy byli wcześniej leczeni wyłącznie ADT przedstawia rycina 10.

Rekomendacje

- Leczenie docetaksem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA (I, A).
- Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bikalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności (I, A).
- Octan abirateronu i enzalutamid są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) (I, A).
- W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy (II, B).
- U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii (I, A).
- Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC (I, A).
- U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka [przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH > N,

ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT)] należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA (II, B).

Leczenie drugiej i kolejnych linii chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Moment i kierunek modyfikacji strategii terapeutycznej u chorych na mCRPC otrzymujących leczenie systemowe pierwszej linii jest przedmiotem toczących się dyskusji. Odzwierciedla to zarówno złożoność problemu, jak i brak, poza nielicznymi wyjątkami, silnych dowodów naukowych płynących z prospektywnych badań klinicznych porównujących dostępne opcje terapeutyczne w kontekście leczenia sekwencyjnego mCRPC. Dominuje pogląd o konieczności zmiany terapii w przypadku stwierdzenia objawowej progresji procesu nowotworowego — optymalnie uprzedzając pojawienie się objawów będących konsekwencją progresji choroby. Ocena stanu sprawności ogólnej może wspomóc podejmowanie decyzji dotyczącej wyboru terapii kolejnej linii — wskazując chorych, którzy mogą nie odnieść korzyści z leczenia przyczynowego (stan sprawności według ECOG PS > 2) między innymi z powodu ograniczonej tolerancji potencjalnych działań niepożądanych indukowanych przez leczenie przeciwnowotworowe. Niemniej do kwestii kwalifikacji chorych na mCRPC do leczenia kolejnej linii należy podchodzić ostrożnie, indywidualizując decyzje, bowiem kontynuację leczenia przyczynowego należy poważnie rozważyć w przypadku, gdy objawy istotnie pogarszające stan sprawności, a związane z progresją choroby nowotworowej, mogą ustąpić w wyniku umiejętnie dobranej terapii przeciwnowotworowej.

Leczenie chorych na mCRPC po NHA

Zastosowanie innego NHA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na NHA charakteryzuje się bardzo niewielkimi korzyściami klinicznymi [342, 343], dlatego ta opcja nigdy nie powinna być traktowana jako rutynowe postępowanie w praktyce klinicznej. Uodpornienie się komórek raka prostaty na nieodwracalne inhibitory AR świadczy o całkowitej utracie zależności od aktywności sygnałowej tego receptora. Potencjalnie, u chorych na mCRPC leczonych wcześniej octanem abirateronu, może dochodzić do rozwoju oporności w mechanizmie zwiększenia ekspresji AR lub jego powinowactwa do śladowych stężeń androgenów. Tym samym u części takich chorych można obserwować jeszcze niewielką aktywność nieodwracalnych aktywności AR. W jednoramiennym badaniu, w populacji 214 cho-

rych po niepowodzeniu octanu abirateronu (145 chorych nieotrzymujących jeszcze docetakselu) zastosowanie enzalutamidu pozwoliło na uzyskanie niepotwierdzonych odpowiedzi biochemicznych u 25% chorych [343]. W prospektywnym badaniu II fazy 202 chorych ze świeżo zdiagnozowanym mCRPC randomizowano do ramienia otrzymującego sekwencję abirateron → enzalutamid lub do ramienia z sekwencją enzalutamid → abirateron [342]. Zastosowanie enzalutamidu po niepowodzeniu abirateronu prowadziło do odpowiedzi biochemicznej u 36% chorych, a abirateronu po enzalutamidzie u 4%. Enzalutamid stosowany po niepowodzeniu abirateronu zmniejszał względne ryzyko progresji w porównaniu ze stosowaniem abirateronu po enzalutamidzie o 34%, jednak nie obserwowano znamienych różnic w zakresie OS. Jakikolwiek korzyści z sekwencyjnego stosowania NHA są praktycznie marginalne w porównaniu z kabazytaksem u chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i chemioterapii opartej na docetakselu (zob. poniżej opis badania CARD). W związku z powyższym zastosowanie enzalutamidu po niepowodzeniu abirateronu może być jedynie rozważane u nieleczonych chemioterapią chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii i innych terapii systemowych o udowodnionej, w tej sytuacji klinicznej, skuteczności.

Leczenie chorych na mCRPC po docetakselu

Chorzy na mCRPC, u których doszło do niepowodzenia leczenia pierwszej linii z docetaksem, są kandydatami do leczenia NHA (octanem abirateronu lub enzalutamidem), o ile leków z tej grupy nie stosowano na wcześniejszych etapach choroby (np. leczenie mCSPC lub nmCRPC). Terapia oparta na skojarzeniu octanu abirateronu z prednizonem okazała się skuteczna u chorych na mCRPC po niepowodzeniu docetakselu (maksymalnie dwie wcześniejsze linie chemioterapii [347, 348]). W badaniu COU-AA-301 zastosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wiązało się ze znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu w porównaniu z samym prednizonem (HR = 0,74; $p < 0,0001$) przy medianach OS wynoszących 15,8 miesiąca (abirateron + prednizon) wobec 11,2 miesiąca (prednizon). Lek generalnie jest dobrze tolerowany, mimo występowania typowych działań niepożądanych związanych z nadmiarem mineralokortykosteroidów: nadciśnienia tętniczego, retencji płynów, obrzęków obwodowych, hipokaliemii, mogących prowadzić do niewydolności serca [347, 348].

Z kolei zastosowanie enzalutamidu u chorych na mCRPC po niepowodzeniu chemioterapii docetaksem również ma korzystny wpływ na rokowanie chorych. W badaniu AFFIRM, enzalutamid zmniejszył znamienne względne ryzyko zgonu z porównaniu z placebo (HR = 0,63; $p < 0,001$) przy medianach OS wynoszą-

cych 18,4 miesiąca (enzalutamid) oraz 13,6 miesiąca (placebo). Lek jest generalnie dobrze tolerowany, ale uwagę zwracają neurologiczne działania niepożądane (osłabienie) oraz drgawki, które występowały u 0,6% leczonych chorych.

Leczenie chorych na mCRPC po wykorzystaniu NHA i docetakselu

Pomimo braku prospektywnych badań klinicznych obejmujących problem stosowania kolejnych linii leczenia u chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA, którzy na etapie choroby wrażliwej na kastrację otrzymywali docetaksel, przyjmuje się, że takich pacjentów należy leczyć analogicznie jak chorych otrzymujących docetaksel na etapie mCRPC.

Kabazytaksel

Kabazytaksel, chemioterapeutyk z grupy taksanów, był porównywany z mitoksantronem w badaniu III fazy TROPIC u chorych na mCRPC po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu. Badanie prowadzone było przed erą powszechnego stosowania NHA. W badaniu tym wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu u chorych otrzymujących kabazytaksel (HR = 0,70; $p < 0,0001$) przy medianach OS wynoszących 15,1 miesiąca (kabazytaksel) i 12,7 miesiąca (mitoksantron). Dodatkowo kabazytaksel istotnie poprawiał PFS oraz odsetek obiektywnych i biochemicznych odpowiedzi [349]. Najczęstszymi, istotnymi klinicznie (w stopniu natężenia 3.–4.) działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kabazytakselu były powikłania hematologiczne. W badaniu TROPIC kabazytaksel stosowany był w dawce 25 mg/m² co 3 tygodnie (maksymalnie do 10 cykli leczenia), co wiązało się z relatywnie wysoką toksycznością. W badaniu III fazy (PROSELICA) [350] potwierdzono jednak, iż stosowanie tego leku w dawce 20 mg/m² co 3 tygodnie jest nie mniej skuteczne niż klasyczna dawka 25 mg/m² (w odniesieniu do OS) przy zdecydowanie lepszym profilu toksyczności. Z uwagi na to, iż stosowanie kabazytakselu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii i powikłań z nią związanych, należy rozważyć stosowanie pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) [349, 350].

Skuteczność kabazytakselu w populacji chorych na mCRPC po niepowodzeniu docetakselu i NHA została również potwierdzona w badaniu III fazy CARD [343]. W badaniu tym 255 chorych randomizowano do ramienia otrzymującego kabazytaksel lub ramienia otrzymującego inny, niż wcześniej stosowany, NHA. Zastosowanie kabazytakselu wiązało się ze znamieniem zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu (o 36%) w porównaniu z sekwencyjnym zastosowaniem NHA

(HR = 0,64; p = 0,008) przy medianach OS wynoszących 13,6 miesiąca (kabazytaksel) oraz 11,0 miesięcy (NHA). Kabazytaksel pozwolił również na znamienne zwiększenie mediany PFS oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi obrazowych (36,5% vs. 11,5%) oraz biochemicznych (35,7% vs. 13,5%) odpowiednio dla kabazytakselu oraz NHA.

Inhibitory PARP

Inhibitory polimerazy poly-(ADP-rybozy), tzw. PARPi, wykazują aktywność w leczeniu chorych na mCRPC z uszkodzeniami kluczowych genów (*BRCA1*, *BRCA2*) odpowiedzialnych za naprawę dwuniciowych uszkodzeń DNA w mechanizmie homologicznej rekombinacji (HRR, *homologous recombination repair*).

Olaparyb jest pierwszym PARPi ocenionym w badaniu klinicznym III fazy w populacji chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA (maksymalnie 2 linie leczenia), którzy mogli wcześniej otrzymać również chemioterapię (maksymalnie 2 linie w tym zawsze docetaksel). Ponad 60% chorych kwalifikowanych do badania PROFO-UND było poddawanych wcześniej chemioterapii. Kwalifikacja do badania wymagała również potwierdzenia obecności somatycznej lub germlinalnej mutacji jednego z genów odpowiedzialnych za HRR [32, 351]. W ramieniu eksperymentalnym chorzy otrzymywali olaparyb, a w ramieniu kontrolnym opcję stanowiły jedynie zastosowane sekwencyjnie NHA. Wyraźną skuteczność olaparybu wykazano jedynie w kohorcie A obejmującej pacjentów z mutacjami *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*. Zastosowanie olaparybu w tej kohorcie wiązało się ze znamionym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu (HR = 0,69; p = 0,02) w porównaniu z sekwencyjnym zastosowaniem NHA. Mediany OS w kohorcie A wynosiły 19,1 miesiąca (olaparyb) i 14,7 miesiąca (NHA). Ogólnie zastosowanie olaparybu znamienne poprawiało również PFS stanowiący pierwszorzędowy punkt końcowy badania (HR = 0,34; p < 0,001) i odsetek odpowiedzi u wszystkich chorych w kohorcie A, przy braku wyraźnej korzyści w kohorcie B (obejmującej chorych z innymi niż *BRCA1/2*, *ATM*, zaburzeniami HRR). W analizie podgrup wykazano, iż znamienne poprawa OS pod wpływem PARPi dotyczyła wyłącznie chorych na mCRPC z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* [351], co wpłynęło na ostateczny kształt rejestracji olaparybu w EU. Analiza podgrup sugerowała również znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu pod wpływem olaparybu jedynie u chorych wcześniej otrzymujących zarówno chemioterapię, jak i NHA. Stosowanie olaparybu wiązało się z wyższą częstością występowania takich działań niepożądanych, jak niedokrwistość, nudności, obniżenie łaknienia oraz uczucie ogólnego zmęczenia. Co istotne, u około 4% mężczyzn leczonych olaparibem stwierdzono zatorowość płucną (5-krotnie częściej w porównaniu z NHA). Aktualnie olaparyb jest zarejestrowany

w Europie w terapii chorych na wcześniej leczonego (NHA) mCRPC z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* oraz u chorych na mCRPC w ramach pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem. Rejestracja skojarzenia abirateronu i olaparybu u chorych na mCRPC (nieselekcjonowanych pod kątem zaburzeń genów naprawy DNA) oparta jest na wynikach badania PROpel, w którym wykazano znamienne poprawę PFS (0,61; 95% CI 0,49–0,74) bez istotnego wpływu na OS (dane niedojrzałe) [352].

Inne leki z grupy PARPi (rukaparyb i niraparyb) również były badane w populacji chorych na mCRPC z zaburzeniami HRR. W badaniu III fazy TRITON3 rukaparyb porównano z leczeniem z wyboru lekarza (docetaksel lub NHA) u chorych na mCRPC z uszkodzonymi genami homologicznej naprawy DNA (*BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*) po niepowodzeniu NHA [353]. W badaniu tym zastosowanie rukaparybu wiązało się ze znamionym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji obrazowej w porównaniu z leczeniem z wyboru lekarza (HR = 0,61; 95% CI 0,47–0,80) przy medianach rPFS wynoszących 10,2 miesiąca (rukaparyb) i 6,4 miesiąca (ramię kontrolne). Co więcej wykazano również, że rukaparyb znamienne zmniejszał ryzyko progresji w porównaniu z docetaksel (HR = 0,53; 95% CI 0,47–0,80) przy medianach rPFS wynoszących 11,2 miesiąca (rukaparyb) i 8,3 miesiąca (docetaksel). Nie zaobserwowano jednak znamiennej przewagi rukaparybu w porównaniu z ramieniem kontrolnym czy bezpośrednio w porównaniu z docetaksel w odniesieniu do OS.

Wyniki badania TRITON3 stanowią dowód na wysoką aktywność inhibitorów PARP stosowanych u chorych na mCRPC bezpośrednio po niepowodzeniu NHA (przed chemioterapią docetaksel) [353].

Alfaradin (Ra-223/Rad-223)

Rad-223 jest radiofarmaceutyką z grupy emiterów promieniowania alfa. Lek ten był oceniany w badaniu ALSYMPCA, przeprowadzonym przed erą powszechnego dostępu do NHA. Badanie obejmowało chorych na mCRPC z przerzutami do kości (bez przerzutów narządowych), u których doszło do niepowodzenia docetakselu lub występowały przeciwwskazania do jego zastosowania. W porównaniu z placebo zastosowanie alfaradinu wiązało się ze znamionym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu (HR = 0,70; p < 0,001) przy medianach OS wynoszących 14,0 miesiąca (Ra-223) i 11,2 miesiąca (placebo). Jednocześnie alfaradin miał wpływ na znamienne poprawę czasu do pierwszego zdarzenia kostnego i jakości życia [354]. Tolerancja leczenia jest dobra z relatywnie wyższym ryzykiem hematologicznych działań niepożądanych i biegunki [354]. Z uwagi na wysokie ryzyko złamań w przypadku kojarzenia Ra-223 z NHA bez jednoczesnego zastoso-

wania modulatorów obrotu kostnego [355] czy ryzyko wystąpienia głębokiej mielosupresji przy kojarzeniu tego leku z chemioterapią stosowanie alfaradinu powinno być ograniczone do chorych po całkowitym wyczerpaniu opcji aktywnego leczenia systemowego, u których przerzuty są ograniczone do kości.

Celowana terapia radioizotopowa — Lutet — ^{177}Lu -PSMA-617

Względnie powszechna i stabilna ekspresja PSMA w komórkach raka prostaty zdefiniowała to białko powierzchniowe jako obiecujący cel terapeutyczny. Analogicznie jak zastosowanie liganda PSMA znakowanego ^{68}Ga jest wykorzystywane w diagnostyce obrazowej, zamiana ^{68}Ga na wysokoenergetyczny radioizotop (alfa- lub beta-emiter) pozwala na uzyskanie efektu radiotoksycznego w stosunku do komórek raka gruczołu krokowego, wykazujących ekspresję PSMA [356].

Pierwszym lekiem wykorzystywanym w celowanej terapii radioizotopowej raka gruczołu krokowego jest ^{177}Lu -PSMA-617, będący emiterym promieniowania beta. W badaniu III fazy VISION oceniano skuteczność ^{177}Lu -PSMA-617 w populacji chorych na mCRPC po niepowodzeniu co najmniej jednej linii NHA i 1–2 linii chemioterapii. Warunkiem włączenia do badania było potwierdzenie ekspresji PSMA w badaniu PET-PSMA we wszystkich ogniskach choroby nowotworowej. Chorzy byli randomizowani w stosunku 2 : 1 do 4–6 kursów terapii radioizotopowej (co 6 tygodni) lub do leczenia standardowego (wyłącznie hormonoterapia, brak możliwości stosowania m.in. chemioterapii, immunoterapii, Rad-223). Zastosowanie ^{177}Lu -PSMA-617 wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu w porównaniu ze standardowym leczeniem o 38% (HR = 0,62; $p < 0,001$) przy medianach OS wynoszących 15,3 miesiąca (radioizotop) i 11,3 miesiąca (leczenie standardowe). Obserwowano również znamienne poprawę PFS (HR = 0,40; $p < 0,001$) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi. Terapia radioizotopowa wiązała się z istotnym wzrostem liczby i nasilenia działań niepożądanych, szczególnie w odniesieniu do toksyczności hematologicznych, nudności i wymiotów oraz nefrotoksyczności bez wyraźnego wpływu na jakość życia [356]. Aktywność celowanej terapii izotopowej opartej na ^{177}Lu -PSMA-617 zweryfikowano również w randomizowanym badaniu II fazy TheraP, obejmującym chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetakselem. Do badania kwalifikowano chorych, u których wszystkie zmiany nowotworowe wykazywały ekspresję PSMA, w tym co najmniej jedna z $\text{SUV}_{\text{max}} > 20$. W randomizowanym badaniu II fazy TheraP, w odróżnieniu od badania VISION, w ramieniu kontrolnym chorzy na mCRPC otrzymywali kabazytaksel [357]. Zastosowanie ^{177}Lu -PSMA-617 nie wpłynęło na poprawę OS w porównaniu z kabazytakselem (HR = 0,97; $p = 0,99$), pomimo

znamiennej poprawy PFS (HR = 0,62; $p = 0,0028$) [314]. ^{177}Lu -PSMA-617 pozwolił na uzyskanie niemal 2-krotnie wyższego, w porównaniu z chemioterapią, odsetka odpowiedzi biochemicznych (zmniejszenie stężenia PSA o przynajmniej 50% względem wartości wyjściowych). Obecnie wydaje się, że zastosowanie terapii ^{177}Lu -PSMA-617 może być rozważane u chorych po wyczerpaniu standardowych opcji leczenia systemowego (NHA, docetaksel, kabazytaksel) bez zmian niemych w badaniu ^{68}Ga -PSMA-11 PET/TK.

Badanie TheraP potwierdziło również bardzo złe rokowanie chorych, którzy ostatecznie nie zostali zakwalifikowani do tego badania z uwagi na obecność zmian nowotworowych niewykazujących ekspresji PSMA. Brak ekspresji tego typowego markera komórek raka gruczołowego prostaty może być konsekwencją odróżnicowania nowotworu w kierunku wysoce agresywnego raka neuroendokrynnego/drobnokomórkowego indukowanego przebyłym leczeniem systemowym, czyli tzw. T-NEPC (*treatment-induced neuroendocrine prostate cancer*) [358, 359]. T-NEPC wymaga intensyfikacji leczenia systemowego i wykorzystania, rzadko stosowanych w przypadku raka gruczołu krokowego, schematów chemioterapii opartych na pochodnych platyn.

Chemioterapia z wykorzystaniem pochodnych platyny

Historycznie, stosowanie pochodnych platyny (cisplatyny, satraplatyny, karboplatyny czy oksaliplatyny) w niewyselekcjonowanej populacji chorych na mCRPC wiązało się z marginalnymi korzyściami. Monoterapia pochodnymi platyny lub schematy skojarzone zawierające te leki pozwalały na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 10–40% chorych na mCRPC, a odpowiedzi biochemicznych u 20–70% chorych, przy czym schematami o względnie najwyższej skuteczności wydają się skojarzenia karboplatyny z taksanami lub oksaliplatyny z gemcytabiną [360–362]. Pojawiające się współcześnie doniesienia pochodzące z analiz retrospektywnych wskazują na możliwość uzyskania przynajmniej odpowiedzi biochemicznych u około 1/3 chorych poddanych takiemu leczeniu. Ponadto w badaniu klinicznym I/II fazy skojarzone leczenie kabazytakselem i karboplatyną w uprzednio poddanej terapii przyczynowej grupie mężczyzn z mCRPC istotnie zwiększyło medianę PFS, a leczenie to było dobrze tolerowane [362]. Wstępne oceny histopatologiczne i analizy na poziomie molekularnym wskazują na korzyści kliniczne, jakie pochodne platyny wnoszą do leczenia chorych z agresywnymi, odróżnicowanymi rakami prostaty (T-NEPC) [363] oraz opornymi na kastrację guzami z zaburzeniami genów naprawy DNA (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*) [363] — także po progresji pomimo uprzedniego zastosowania inhibitorów PARP. Schematy chemioterapii zawierające pochodne platyny, które powinny być rozważane u chorych z rozpoznaniem T-NEPC lub chorych z mutacją *BRCA1/BRCA2* (po

niepowodzeniu NHA i docetakselu i przy braku dostępu lub niepowodzeniu PARPi), to na przykład docetaksel 50 mg/m² + karboplatyna 4AUC co 2 tygodnie; gemcytabina 1000 mg/m² + karboplatyna 2AUC dzień 1,8 co 21 dni, lub klasyczny schemat PE stosowany w rakach neuroendokrynych (cisplatyna 80 mg/m² + etopozyd 100 mg/m² dzień 1–3 co 3–4 tygodnie).

Immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych

Pembrolizumab będący inhibitorem PD-1 został zarejestrowany przez EMA do leczenia chorych na nowotwory z zaburzeniami funkcji genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA związanych ze złym sparowaniem nukleotydów, tak zwanych dMMR, charakteryzujących się niestabilnością mikrosatelitarną. Niestabilność mikrosatelitarna jest obserwowana w przypadku 1% pierwotnych raków prostaty oraz 12% guzów przerzutowych. W prospektywnej analizie 1346 chorych na raka prostaty leczonych, na różnych etapach choroby, w MSKCC dMMR wykryto u 32 (3,1%) chorych, spośród których większość miała nowotwór o wysokim stopniu złośliwości (GG 4–5). Z grupy 32 osób 11 pacjentów z rozpoznaniem mCRPC otrzymało immunoterapię opartą na inhibitorach punktów kontrolnych (PD-1/PD-L1). U ponad połowy (54%) obserwowano odpowiedzi biochemiczne, a u 50% — obrazowe. Łącznie u 45% chorych obserwowano długotrwałą (> 6 miesięcy) korzyść kliniczną z immunoterapii [364]. Obecnie stosowanie immunoterapii opartej na pembrolizumabie u chorych na mCRPC MSI-H/dMMR jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Jednak w kontekście dostępnych danych klinicznych, takie postępowanie może być rozważane tylko u starannie wyselekcjonowanych chorych, a samo stosowanie pembrolizumabu w tym wskazaniu nie jest refundowane. Stosowanie immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych samodzielnie lub w skojarzeniu z NHA u chorych na mCRPC bez współwystępowania niestabilności mikrosatelitarnej jest postępowaniem nieefektywnym [345].

Ipilimumab jako inhibitor punktu kontrolnego układu immunologicznego CTLA-4 porównany z placebo w populacji chorych z rozsiałym do kośćca CRPC uprzednio poddanych chemioterapii docetakselem i radioterapii paliatywnej ognisk przerzutowych w badaniu klinicznym III fazy [365] nie wykazał istotnej różnicy w odniesieniu do mediany OS; jednak w ocenie długofalowej umożliwiała osiągnięcie wyższego odsetka przeżyć 3-, 4- i 5-letnich — odpowiednio: 15,3% vs. 7,9%, 10,1% vs. 3,3% oraz 7,9% vs. 2,7%). Niemniej leczenie to nie uzyskało rejestracji do stosowania poza badaniami klinicznymi.

Rekomendacje

— Decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego — optymalnie przed

wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia (IV, B).

- U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA, należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid (I, A).
- Rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania (I, A).
- Nie należy łączyć Rad-223 z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań (II, B).
- U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel (I, A).
- Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m²) w stosunku do standardowej (25 mg/m²) dawka kabazytakselu (II, B).
- U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, należy zastosować olaparyb (I, A).
- U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetakselem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny (III, B).

Konflikt interesów

P.J.W.: Otrzymywał honoraria: za wykłady i opinie eksperckie od firm Janssen, Astellas, Novartis, Sanofi, AstraZeneca, Ipsen, za badania kliniczne dla firm Janssen, Novartis, AstraZeneca, MSD, granty podrózne od firm Janssen, AstraZeneca, Astellas, Ipsen.

A.K.Cz.: Otrzymywała honoraria za wykłady/wsparcie udziału w konferencjach od firm: Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Roche; badania kliniczne dla firm: AstraZeneca, Janssen; udział w radzie doradczej firmy Janssen; udział w szkoleniach z biopsji celowanej firm: Koelis Trinity, BK Biojet.

J.K.: Otrzymywał granty badawcze od firmy Novartis; honoraria za wykłady od firm: BMS, Bayer, IPSEN, Pfizer, Novartis, MSD, Astellas, Janssen-Cilag, Merck; ekspertyzy dla firm: IPSEN, Pfizer, MSD, BMS, Astellas, Merck; granty podrózne od firm: BMS, IPSEN, Pfizer, Novartis, MSD.

I.S.: Otrzymywała honoraria za wykłady i konsultacje od firm Sanofi, Janssen, Novartis, Bayer, Astellas, AstraZeneca, Roche. Badania kliniczne dla firm Bayer, Janssen, Sanofi, Astellas, AstraZeneca, Roche.

B.W.: Otrzymał honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm AstraZeneca, Pfizer.

P.W.: Wykłady oraz udział w spotkaniach doradczych firm Astellas, Bayer, Janssen.

J.Ż.: Otrzymał honoraria za wykłady i opinie eksperckie od firm Janssen, Astellas, Bayer, Pfizer, AstraZeneca, Ipsen; za badania kliniczne dla firm Janssen, MSD, Pfizer, Astellas; granty podróżne od firm Janssen, Pfizer, Ipsen.

P.Ch., A.A., R.Ch., J.D., K.G., M.K., K.M., P.M., K.O., M.P., P.P.: Zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Montori VM, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine. *JAMA*. 2008; 300(15): 1814–1816, doi: [10.1001/jama.300.15.1814](https://doi.org/10.1001/jama.300.15.1814), indexed in Pubmed: [18854545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854545/).
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2340–2366, doi: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310), indexed in Pubmed: [28945867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945867/).
- Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, et al. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol Prak Klin*. 2015; 11(1): 9–15.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Michalek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku (Cancer in Poland in 2019). Polish National Cancer Registry, Warszawa 2021.
- Didkowska J, Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
- Bell KJL, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015; 137(7): 1749–1757, doi: [10.1002/ijc.29538](https://doi.org/10.1002/ijc.29538), indexed in Pubmed: [25821151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151/).
- Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, et al. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(41): 1473–1480, doi: [10.15585/mmwr.mm6941a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a1), indexed in Pubmed: [33056955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33056955/).
- Halań A, Powała A. Rak stercza. In: Nasierowska-Guttmejer A, Górnicka B. ed. Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Polskie Towarzystwo Patologów 2013.
- Okoń K, Halań A. Układ moczowo-płciowy. W: standardy oceny makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe. *Pol J Pathol*. 2015; 66(4): S56–S64.
- Langfort R, Marszałek A, Ryś J (ed.). Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla pracowni/zakładów patomorfologii. <http://pol-pat.pl/index.php/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/>.
- Langfort R, Marszałek A, Ryś J (ed.). Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla pracowni/zakładów patomorfologii. <http://pol-pat.pl/index.php/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/>.
- Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW. Prostate. In: Amin RB, Kattan MW. ed. *AJCC cancer staging manual*, 8th edition. Springer 2017.
- Netto GJ, Mahul BA, Kench JG. Tumours of the prostate. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. ed. *Urinary and male genital tumours*. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2022.
- Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021; 145(4): 461–493, doi: [10.5858/arpa.2020-0015-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0015-RA), indexed in Pubmed: [32589068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589068/).
- Epstein JI, Hirsch MS. A Comparison of Genitourinary Pathology Society (GUPS) and International Society of Urological Pathology (ISUP) Prostate Cancer Grading Guidelines. *Am J Surg Pathol*. 2021; 45(7): 1005–1007, doi: [10.1097/PAS.0000000000001664](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001664), indexed in Pubmed: [33481386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33481386/).
- Epstein JI, Kryvenko ON. A Comparison of Genitourinary Society Pathology and International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Guidelines. *Eur Urol*. 2021; 79(1): 3–5, doi: [10.1016/j.eururo.2020.10.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.10.033), indexed in Pubmed: [33189461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189461/).
- Amin MB, Epstein JI, Ulbright TM, et al. Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in urologic pathology: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(8): 1017–1022, doi: [10.1097/PAS.0000000000000254](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000254), indexed in Pubmed: [25025364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025364/).
- Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(8): e6–ee19, doi: [10.1097/PAS.0000000000000238](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000238), indexed in Pubmed: [25029122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25029122/).
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. John Wiley & Sons 2017.
- Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012; 110(7): 942–948, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x), indexed in Pubmed: [22462566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462566/).
- Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013; 23(7): 2019–2029, doi: [10.1007/s00330-013-2795-0](https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0), indexed in Pubmed: [23494494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/).
- Johnson D, Raman S, Mirak S, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *European Urology*. 2019; 75(5): 712–720, doi: [10.1016/j.eururo.2018.11.031](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.031).
- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 477–494, doi: [10.1016/j.eururo.2010.12.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.009), indexed in Pubmed: [21195536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195536/).
- Christophe C, Montagne S, Bourrelier S, et al. Prostate cancer local staging using biparametric MRI: assessment and comparison with multiparametric MRI. *Eur J Radiol*. 2020; 132: 109350, doi: [10.1016/j.ejrad.2020.109350](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109350).
- PI-RADS Steering Committee. PI-RADS® Prostate Imaging — Reporting and Data System 2019 Version 2.1. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS/> (20.07.2022).
- Mottet N, et al. Members of the EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022*. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (20.07.2022).
- Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014; 43(11): 1503–1513, doi: [10.1007/s00256-014-1903-9](https://doi.org/10.1007/s00256-014-1903-9), indexed in Pubmed: [24841276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/).
- Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008; 63(4): 387–395, doi: [10.1016/j.crad.2007.05.022](https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022), indexed in Pubmed: [18325358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/).
- Tiguert R, Gheiler E, Tefilli M, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology*. 1999; 53(2): 367–371, doi: [10.1016/s0090-4295\(98\)00518-4](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00518-4).
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
- Corfield J, Perera M, Bolton D, et al. Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018; 36(4): 519–527, doi: [10.1007/s00345-018-2182-1](https://doi.org/10.1007/s00345-018-2182-1), indexed in Pubmed: [29344682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344682/).
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(22): 2091–2102, doi: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440), indexed in Pubmed: [32343890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/).
- Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*.

- 2016; 375(5): 443–453, doi: [10.1056/NEJMoa1603144](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144), indexed in Pubmed: [27433846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/).
34. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(11): 2487–2496, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0394](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0394), indexed in Pubmed: [32086346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086346/).
 35. Robinson D, Allen EV, Wu YM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2015; 162(2): 454, doi: [10.1016/j.cell.2015.06.053](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.053).
 36. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 2017; 2017, doi: [10.1200/PO.17.00029](https://doi.org/10.1200/PO.17.00029), indexed in Pubmed: [28825054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28825054/).
 37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer v4. [May 2022]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
 38. Bono J, Sde F, Fizazi K, Saad F, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol.* 2019; 30: v328–v329, doi: [10.1093/annonc/mdz248.004](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz248.004).
 39. Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(23): 11428–11436, doi: [10.1073/pnas.1902651116](https://doi.org/10.1073/pnas.1902651116), indexed in Pubmed: [31061129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061129/).
 40. Quigley DA, Dang HaX, Zhao SG, et al. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. *Cell.* 2018; 174(3): 758–769.e9, doi: [10.1016/j.cell.2018.06.039](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.039), indexed in Pubmed: [30033370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033370/).
 41. van Dessel LF, van Riet J, Smits M, et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5251, doi: [10.1038/s41467-019-13084-7](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13084-7), indexed in Pubmed: [31748536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748536/).
 42. Mateo J, Seed G, Bertan C, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *J Clin Invest.* 2020; 130(4): 1743–1751, doi: [10.1172/JCI132031](https://doi.org/10.1172/JCI132031), indexed in Pubmed: [31874108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874108/).
 43. Russo A, Incurvaia L, Capoluongo E, et al. Italian Scientific Societies. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO Open.* 2022; 7(3): 100459, doi: [10.1016/j.esmoop.2022.100459](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100459), indexed in Pubmed: [35597177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35597177/).
 44. Gonzalez D, Mateo J, Stenzinger A, et al. Practical considerations for optimising homologous recombination repair mutation testing in patients with metastatic prostate cancer. *J Pathol Clin Res.* 2021; 7(4): 311–325, doi: [10.1002/cjp2.203](https://doi.org/10.1002/cjp2.203), indexed in Pubmed: [33630412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630412/).
 45. Shi W, Ng CKY, Lim RS, et al. Reliability of Whole-Exome Sequencing for Assessing Intratumor Genetic Heterogeneity. *Cell Rep.* 2018; 25(6): 1446–1457, doi: [10.1016/j.celrep.2018.10.046](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.046), indexed in Pubmed: [30404001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404001/).
 46. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1491–1505, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014), indexed in Pubmed: [32853681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853681/).
 47. Zhu J, Tucker M, Marin D, et al. Clinical utility of FoundationOne tissue molecular profiling in men with metastatic prostate cancer. *Urol Oncol.* 2019; 37(11): 813.e1–813.e9, doi: [10.1016/j.urolonc.2019.06.015](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.015), indexed in Pubmed: [31327751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327751/).
 48. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 162–174, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30684-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30684-9), indexed in Pubmed: [31806540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/).
 49. Human Genome Variation Society. <https://www.hgvs.org/content/guidelines>.
 50. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424, doi: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30), indexed in Pubmed: [25741868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/).
 51. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017; 19(1): 4–23, doi: [10.1016/j.jmoldx.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002), indexed in Pubmed: [27993330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993330/).
 52. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317(15): 909–916, doi: [10.1056/NEJM198710083171501](https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501), indexed in Pubmed: [2442609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442609/).
 53. Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol.* 1994; 151(5): 1283–1290, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)35233-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35233-3).
 54. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl.* 1996; 7: 3–16, indexed in Pubmed: [8950358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8950358/).
 55. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350(22): 2239–2246, doi: [10.1056/NEJMoa031918](https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918), indexed in Pubmed: [15163773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163773/).
 56. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. STHLM3 consortium. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021; 385(10): 908–920, doi: [10.1056/NEJMoa2100852](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100852), indexed in Pubmed: [34237810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/).
 57. Wagaskar V, Sobotka S, Ratnani P, et al. A 4K score/ MRI -based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. *Cancer Reports.* 2021; 4(4): e1357, doi: [10.1002/cnr2.1357](https://doi.org/10.1002/cnr2.1357), indexed in Pubmed: [33661541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661541/).
 58. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol.* 2021; 80(6): 703–711, doi: [10.1016/j.eururo.2021.07.024](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.07.024), indexed in Pubmed: [34407909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407909/).
 59. Omri N, Kamil M, Alexander K, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate.* 2020; 80(16): 1444–1449, doi: [10.1002/pros.24078](https://doi.org/10.1002/pros.24078), indexed in Pubmed: [32970856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/).
 60. Nordström T, Akre O, Aly M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21(1): 57–63, doi: [10.1038/s41391-017-0024-7](https://doi.org/10.1038/s41391-017-0024-7), indexed in Pubmed: [29259293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/).
 61. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2020; 6(3): 463–478, doi: [10.1016/j.euf.2019.06.014](https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.014), indexed in Pubmed: [31279677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279677/).
 62. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA.* 1992; 267(16): 2215–2220, doi: [10.1001/jama.1992.03480160073037](https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480160073037), indexed in Pubmed: [1372942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372942/).
 63. Schmid HP, McNeal J, Stamey T. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer.* 1993; 71(6): 2031–2040, doi: [10.1002/1097-0142\(19930315\)71:6<2031::aid-cnrcr2820710618>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2031::aid-cnrcr2820710618>3.0.co;2-q), indexed in Pubmed: [7680277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680277/).
 64. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol.* 2008; 179(6): 2181–5; discussion 2185–6, doi: [10.1016/j.juro.2008.01.099](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.099), indexed in Pubmed: [18423743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743/).
 65. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol.* 2012; 5(4): 162–168, doi: [10.1016/j.bjmsu.2011.08.006](https://doi.org/10.1016/j.bjmsu.2011.08.006), indexed in Pubmed: [22712027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712027/).
 66. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22): 3591–3597, doi: [10.1200/JCO.2008.19.9794](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9794), indexed in Pubmed: [19506163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506163/).
 67. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol.* 2008; 54(5): 976–7; discussion 978, doi: [10.1016/j.eururo.2008.06.077](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.077), indexed in Pubmed: [18640768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640768/).

68. Ramirez M, Nelson E, White Rd, et al. Current Applications for Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *Eur Urol.* 2008; 54(2): 291–300, doi: [10.1016/j.eururo.2008.04.003](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.04.003), indexed in Pubmed: [18439749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439749/).
69. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pre-treatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(3): 398–403, doi: [10.1200/JCO.2008.18.1685](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1685), indexed in Pubmed: [19064972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064972/).
70. Stephan C, Lein M, Jung K, et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer.* 1997; 79(1): 104–109, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970101\)79:1<104::aid-cnrcr15>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970101)79:1<104::aid-cnrcr15>3.0.co;2-8), indexed in Pubmed: [8988733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8988733/).
71. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998; 279(19): 1542–1547, doi: [10.1001/jama.279.19.1542](https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1542), indexed in Pubmed: [9605898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/).
72. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(13): e0249, doi: [10.1097/MD.00000000000010249](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010249), indexed in Pubmed: [29595681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/).
73. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(7): djv095, doi: [10.1093/jnci/djv095](https://doi.org/10.1093/jnci/djv095), indexed in Pubmed: [25863334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/).
74. de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol.* 2015; 194(1): 65–72, doi: [10.1016/j.juro.2015.01.091](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091), indexed in Pubmed: [25636659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636659/).
75. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011; 185(5): 1650–1655, doi: [10.1016/j.juro.2010.12.032](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032), indexed in Pubmed: [21419439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419439/).
76. Nordström T, Vickers A, Assel M, et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015; 68(1): 139–146, doi: [10.1016/j.eururo.2014.08.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.010), indexed in Pubmed: [25151013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151013/).
77. Klein E, Chait A, Hafron J, et al. The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. *Eur Urol.* 2017; 72(6): 942–949, doi: [10.1016/j.eururo.2017.03.025](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.025), indexed in Pubmed: [28396176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396176/).
78. Stovsky M, Klein EA, Chait A, et al. Clinical Validation of IsoPSA™, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *J Urol.* 2019; 201(6): 1115–1120, doi: [10.1097/JU.000000000000185](https://doi.org/10.1097/JU.000000000000185), indexed in Pubmed: [30810464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810464/).
79. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. STHLM3 consortium. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021; 385(10): 908–920, doi: [10.1056/NEJMoa2100852](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100852), indexed in Pubmed: [34237810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/).
80. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol.* 2006; 175(3 Pt 1): 902–906, doi: [10.1016/S0022-5347\(05\)00327-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00327-7), indexed in Pubmed: [16469576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469576/).
81. Najj L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2018; 16(2): 149–154, doi: [10.1370/afm.2205](https://doi.org/10.1370/afm.2205), indexed in Pubmed: [29531107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531107/).
82. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology.* 2005; 65(2): 343–346, doi: [10.1016/j.urology.2004.09.046](https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.09.046), indexed in Pubmed: [15708050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708050/).
83. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 319(9): 883–895, doi: [10.1001/jama.2018.0154](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0154), indexed in Pubmed: [29509864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509864/).
84. Ahmed H, Bosaily AES, Brown L, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017; 389(10071): 815–822, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32401-1), indexed in Pubmed: [28110982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/).
85. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006; 24(24): 3973–3978, doi: [10.1200/JCO.2005.04.0756](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0756), indexed in Pubmed: [16921049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921049/).
86. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol.* 2021; 4(2): 150–169, doi: [10.1016/j.euo.2021.01.001](https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.01.001), indexed in Pubmed: [33574012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/).
87. Grivas N, de Bruin D, Barwari K, et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(2): e22693, doi: [10.1002/jcla.22693](https://doi.org/10.1002/jcla.22693), indexed in Pubmed: [30365194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365194/).
88. Zakaria AS, Schwartz RN, Hodhod A, et al. Detectable Prostate-specific antigen value between 0.01 and 0.1 ng/ml following robotic-assisted radical prostatectomy (RARP): does it correlate with future biochemical recurrence? *World J Urol.* 2021; 39(6): 1853–1860, doi: [10.1007/s00345-020-03367-w](https://doi.org/10.1007/s00345-020-03367-w), indexed in Pubmed: [32696130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696130/).
89. Teeter AE, Griffin K, Howard LE, et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol.* 2018; 199(3): 713–718, doi: [10.1016/j.juro.2017.08.107](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.107), indexed in Pubmed: [28870860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870860/).
90. Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(4): 1140–1150, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.006), indexed in Pubmed: [16198506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198506/).
91. Roach 3rd M, Hanks G, Thames Jr H, et al. 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(4): 965–974, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.04.029](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029), indexed in Pubmed: [16798415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/).
92. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. ECOG-ACRIN 3805 Investigators. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 376–382, doi: [10.1200/JCO.2017.75.3921](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3921), indexed in Pubmed: [29261442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261442/).
93. Cinişlioglu AE, Demirdogen SO, Cinişlioglu N, et al. Variation of Serum PSA Levels in COVID-19 Infected Male Patients with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): A Prospective Cohort Study. *Urology.* 2022; 159: 16–21, doi: [10.1016/j.urology.2021.09.016](https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.09.016), indexed in Pubmed: [34626600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626600/).
94. Cerruto MA, Vianello F, D'Elia C, et al. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch Ital Urol Androl.* 2014; 86(4): 284–287, doi: [10.4081/aiua.2014.4.284](https://doi.org/10.4081/aiua.2014.4.284), indexed in Pubmed: [25641452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641452/).
95. Guo LH, Wu R, Xu HX, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci Rep.* 2015; 5: 16089, doi: [10.1038/srep16089](https://doi.org/10.1038/srep16089), indexed in Pubmed: [26526558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526558/).
96. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(6): 617–624, doi: [10.1016/j.euo.2019.08.007](https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.007), indexed in Pubmed: [31519516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519516/).
97. Praderer B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021; 205(3): 653–663, doi: [10.1097/JU.0000000000001399](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001399), indexed in Pubmed: [33026903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/).
98. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephalosporin prophylaxis. *World J Urol.* 2017; 35(8): 1199–1203, doi: [10.1007/s00345-016-1985-1](https://doi.org/10.1007/s00345-016-1985-1), indexed in Pubmed: [27987032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987032/).

99. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*. 2013; 81(6): 1142–1146, doi: [10.1016/j.urology.2013.02.019](https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.02.019), indexed in Pubmed: [23726443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726443/).
100. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020; 204(2): 224–230, doi: [10.1097/JU.0000000000000814](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000814), indexed in Pubmed: [32105195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/).
101. Borówka A, Dobruch J, Chłosta PL. *Urologia onkologiczna w Polsce*. Post N Med. 2012; 25: 371–386.
102. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol*. 1998; 160(6 Pt 2): 2418–2424, doi: [10.1097/00005392-199812020-00010](https://doi.org/10.1097/00005392-199812020-00010), indexed in Pubmed: [9817395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817395/).
103. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55(5): 1037–1063, doi: [10.1016/j.eururo.2009.01.036](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.01.036), indexed in Pubmed: [19185977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185977/).
104. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol*. 2010; 24(12): 2003–2015, doi: [10.1089/end.2010.0295](https://doi.org/10.1089/end.2010.0295), indexed in Pubmed: [20942686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20942686/).
105. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz A, et al. Radical prostatectomy in Poland. *Urol Pol*. 2005; 58: 108–111.
106. Chłosta P, Drewa T, Jaskulski J, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with bladder neck and neurovascular bundles preservation: technique and surgical outcomes. *Post N Med*. 2012; 25: 306–310.
107. Weldon VE. Technique of modern radical perineal prostatectomy. *Urology*. 2002; 60(4): 689–694, doi: [10.1016/s0090-4295\(02\)01868-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01868-x), indexed in Pubmed: [12385936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385936/).
108. Briganti A, Blute M, Eastham J, et al. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2009; 55(6): 1251–1265, doi: [10.1016/j.eururo.2009.03.012](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.012).
109. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011; 59(5): 832–840, doi: [10.1016/j.eururo.2011.02.024](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.024), indexed in Pubmed: [21354694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354694/).
110. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010; 57(5): 754–761, doi: [10.1016/j.eururo.2009.12.034](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.034), indexed in Pubmed: [20106588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106588/).
111. Steuber T, Budäus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*. 2011; 107(11): 1755–1761, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09730.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09730.x), indexed in Pubmed: [20942833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20942833/).
112. Jarzemski P, Listopadzi S. *Laparoskopowa radykalna prostatektomia. Dostęp przezotrzewnowy*. In: Chłosta P, Słojewskiego M. ed. *Atlas laparoskopii urologicznej*. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2008: 85–93.
113. Chłosta P. *Radykalne wycięcie gruczołu krokowego metodą laparoskopii przedotrzewnowej (LRP)*. In: Chłosta P, Słojewskiego M. ed. *Atlas laparoskopii urologicznej*. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2008: 95–108.
114. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*. 1994; 152(5 Pt 1): 1358–1368, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)32422-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32422-9), indexed in Pubmed: [7523702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523702/).
115. Patel A, Dorey F, Franklin J, et al. RECURRENCE PATTERNS AFTER RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY. *J Urol*. 1997; 158: 1441–1445, doi: [10.1097/00005392-199710000-00034](https://doi.org/10.1097/00005392-199710000-00034).
116. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int*. 2010; 106(1): 37–43, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.09134.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09134.x), indexed in Pubmed: [20002667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002667/).
117. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol*. 2006; 176(2): 569–574, doi: [10.1016/j.juro.2006.03.094](https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.094), indexed in Pubmed: [16813891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813891/).
118. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004; 172(3): 910–914, doi: [10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb), indexed in Pubmed: [15310996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310996/).
119. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002; 167(2 Pt 1): 528–534, doi: [10.1097/00005392-200202000-00018](https://doi.org/10.1097/00005392-200202000-00018), indexed in Pubmed: [11792912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11792912/).
120. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001; 28(3): 555–565, doi: [10.1016/s0094-0143\(05\)70163-4](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70163-4), indexed in Pubmed: [11590814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11590814/).
121. Dobruch J, Borówka A, Dzik T, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy. *Cz. I. Urol Pol*. 2006; 59: 87–94.
122. Fleshner NE, Evans A, Chadwick K, et al. Clinical significance of the positive surgical margin based upon location, grade, and stage. *Urol Oncol*. 2010; 28(2): 197–204, doi: [10.1016/j.urolonc.2009.08.015](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.08.015), indexed in Pubmed: [20219559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20219559/).
123. Dobruch J, Borówka A, Grotthuss G, et al. Borówka A. Grotthuss G.: Porównanie stopnia zaawansowania i stopnia złośliwości raka stercza określonych przed i po prostatektomii radykalnej. *Urol Pol*. 2007; 60(1): 30–37.
124. Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, et al. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. *Eur Urol*. 2010; 57(2): 267–272, doi: [10.1016/j.eururo.2009.09.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.029), indexed in Pubmed: [19775807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775807/).
125. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups, au nom des groupes génito-urinaire et radiothérapie de l'EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiotherapy and Genito-urinary Groups, European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005; 366(9485): 572–578, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67101-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67101-2), indexed in Pubmed: [16099293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16099293/).
126. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007; 25(27): 4178–4186, doi: [10.1200/JCO.2006.10.4067](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4067), indexed in Pubmed: [17878474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878474/).
127. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18): 2924–2930, doi: [10.1200/JCO.2008.18.9563](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9563), indexed in Pubmed: [19433689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433689/).
128. Vale C, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020; 396(10260): 1422–1431, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31952-8).
129. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy for pN1 Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*. 2022; 40(20): 2186–2192, doi: [10.1200/jco.21.02800](https://doi.org/10.1200/jco.21.02800).
130. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol*. 2008; 179(5): 1811–7; discussion 1817, doi: [10.1016/j.juro.2008.01.026](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.026), indexed in Pubmed: [18353387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353387/).
131. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol*. 2003; 169(5): 1689–1693, doi: [10.1097/01.ju.0000062614.56629.41](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000062614.56629.41), indexed in Pubmed: [12686809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686809/).
132. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, et al. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007; 99(6): 1461–1466, doi: [10.1111/j.1464-410X.2007.06849.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06849.x), indexed in Pubmed: [17537217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537217/).
133. Briganti A, Capitanio U, Chun FKH, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006; 50(5): 1006–1013, doi: [10.1016/j.eururo.2006.08.015](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.08.015), indexed in Pubmed: [16959399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959399/).

134. Lööppen B, Noldus J, Holz A, et al. Reporting complications after open radical retropubic prostatectomy using the Martin criteria. *J Urol.* 2010; 184(3): 944–948, doi: [10.1016/j.juro.2010.05.032](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.032), indexed in Pubmed: [20643456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643456/).
135. Nielsen ME, Walsh PC. Systematic detection and repair of subclinical inguinal hernias at radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2005; 66(5): 1034–1037, doi: [10.1016/j.urology.2005.05.028](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.05.028), indexed in Pubmed: [16286119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286119/).
136. Lepor H, Robbins D. Inguinal hernias in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007; 70(5): 961–964, doi: [10.1016/j.urology.2007.08.038](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.038), indexed in Pubmed: [18068454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068454/).
137. Campenni MA, Harmon JD, Ginsberg PC, et al. Improved continence after radical retropubic prostatectomy using two pubo-urethral suspension stitches. *Urol Int.* 2002; 68(2): 109–112, doi: [10.1159/000048429](https://doi.org/10.1159/000048429), indexed in Pubmed: [11834901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834901/).
138. Walsh PC, Marschke PL. Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence after radical prostatectomy. *Urology.* 2002; 59(6): 934–938, doi: [10.1016/s0090-4295\(02\)01596-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01596-0), indexed in Pubmed: [12031385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12031385/).
139. Abdollah F, Sun M, Suardi N, et al. Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses. *Eur Urol.* 2012; 62(1): 42–52, doi: [10.1016/j.eururo.2012.02.057](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.057), indexed in Pubmed: [22421080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421080/).
140. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, et al. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology.* 2003; 62(2): 292–297, doi: [10.1016/s0090-4295\(03\)00352-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00352-2), indexed in Pubmed: [12893338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893338/).
141. Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, et al. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *J Urol.* 2008; 179(5): 1912–1916, doi: [10.1016/j.juro.2008.01.048](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.048), indexed in Pubmed: [18353376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353376/).
142. Szopiński T, Chłosta PL, Borówka A. Wyniki leczenia nietrzymania moczu z użyciem sztucznego zwieracza cewki moczowej. *Post N Med.* 2012; 25: 325–334.
143. Martinez-Salamanca I, Moncada I. The role of artificial urinary sphincters in modern incontinence management. *Curr Sex Health Rep.* 2007; 4: 185–188.
144. Grimsby GM, Tyson MD, Wolter CE. Early outcomes of the transobturator male sling based on body mass index. *Can J Urol.* 2012; 19(1): 6088–6093, indexed in Pubmed: [22316509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316509/).
145. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 55(1): 58–61, doi: [10.1016/s0090-4295\(99\)00397-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00397-0), indexed in Pubmed: [10654895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654895/).
146. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology.* 2004; 64(1): 148–151, doi: [10.1016/j.urology.2004.02.035](https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.02.035), indexed in Pubmed: [15245954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245954/).
147. Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R, et al. Urinary continence and erectile function: a prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy. *Eur Urol.* 2002; 42(4): 338–343, doi: [10.1016/s0302-2838\(02\)00360-3](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00360-3), indexed in Pubmed: [12361898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12361898/).
148. Gill IS, Ukimura O. Thermal energy-free laparoscopic nerve-sparing radical prostatectomy: one-year potency outcomes. *Urology.* 2007; 70(2): 309–314, doi: [10.1016/j.urology.2007.03.072](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.072), indexed in Pubmed: [17826495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826495/).
149. Menon M, Kaul S, Bhandari A, et al. 999: Prospective Non-Randomized Comparison of Standard Nerve Sparing and the “Veil of Aphrodite”: Analysis of Post Operative Potency Using the International Index of Erectile Function - 5 Questionnaire. *J Urol.* 2005; 173(4S): 270–275, doi: [10.1016/s0022-5347\(18\)35155-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(18)35155-3).
150. Tewari A, Jhaveri J, Rao S, et al. Total reconstruction of the vesico-urethral junction. *BJU Int.* 2008; 101(7): 871–877, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.07424.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07424.x), indexed in Pubmed: [18321319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18321319/).
151. Bollens R, Roumeguere T, Schulman C, et al. Quality of Life after Radical Prostatectomy: How to Preserve Potency? *Eur Urol Suppl.* 2005; 4(4): 2–7, doi: [10.1016/j.eursup.2005.01.009](https://doi.org/10.1016/j.eursup.2005.01.009).
152. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al. Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res.* 2008; 20(5): 479–486, doi: [10.1038/ijir.2008.33](https://doi.org/10.1038/ijir.2008.33), indexed in Pubmed: [18650827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650827/).
153. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010; 7(11): 3572–3588, doi: [10.1111/j.1743-6109.2010.02062.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02062.x), indexed in Pubmed: [21040491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040491/).
154. Gontero P, Marra G, Alessio P, et al. Collaborators. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *J Urol.* 2019; 202(4): 725–731, doi: [10.1097/JU.000000000000327](https://doi.org/10.1097/JU.000000000000327), indexed in Pubmed: [31075058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075058/).
155. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 961–971, doi: [10.1016/j.eururo.2012.01.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.022), indexed in Pubmed: [22280856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280856/).
156. Marra G, Karnes RJ, Callaris G, et al. Oncological outcomes of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer in the contemporary era: A multicenter retrospective study. *Urol Oncol.* 2021; 39(5): 296.e21–296.e29, doi: [10.1016/j.urolonc.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.002), indexed in Pubmed: [33436329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436329/).
157. Chade D, Shariat S, Cronin A, et al. Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Collaboration. *Eur Urol.* 2011; 60(2): 205–210, doi: [10.1016/j.eururo.2011.03.011](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.011), indexed in Pubmed: [21420229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420229/).
158. Mandel P, Steuber T, Ahyai S, et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. *BJU Int.* 2016; 117(1): 55–61, doi: [10.1111/bju.13103](https://doi.org/10.1111/bju.13103), indexed in Pubmed: [25711672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711672/).
159. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015; 25(3): 232–237, doi: [10.1097/MOU.0000000000000157](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000157), indexed in Pubmed: [25692723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692723/).
160. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. PRIAS study group. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol.* 2016; 70(6): 954–960, doi: [10.1016/j.eururo.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.007), indexed in Pubmed: [27329565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329565/).
161. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(3): 272–277, doi: [10.1200/JCO.2014.55.1192](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1192), indexed in Pubmed: [25512465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512465/).
162. Tosoian JJ, Sondi D, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(30): 3379–3385, doi: [10.1200/JCO.2015.62.5764](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5764), indexed in Pubmed: [26324359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324359/).
163. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2319–2329, doi: [10.1056/nejmoa1807801](https://doi.org/10.1056/nejmoa1807801).
164. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* 2020; 77(6): 713–724, doi: [10.1016/j.eururo.2020.02.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.02.009), indexed in Pubmed: [32089359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089359/).
165. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.
166. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009; 6(4): 205–215, doi: [10.1038/nrurol.2009.29](https://doi.org/10.1038/nrurol.2009.29), indexed in Pubmed: [19352395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352395/).
167. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol.* 2007; 178(3 Pt 2): S14–S19, doi: [10.1016/j.juro.2007.03.135](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.135), indexed in Pubmed: [17644125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644125/).
168. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate.* 2008; 68(13): 1380–1386, doi: [10.1002/pros.20804](https://doi.org/10.1002/pros.20804), indexed in Pubmed: [18543281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543281/).
169. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4(11): 632–642, doi: [10.1038/nclonc0959](https://doi.org/10.1038/nclonc0959), indexed in Pubmed: [17965641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965641/).
170. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al. International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modali-

- ties. *J Urol*. 2007; 178(6): 2260–2267, doi: [10.1016/j.juro.2007.08.072](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.072), indexed in Pubmed: [17936815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936815/).
171. Crawford ED, Barqawi AI. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21(1): 27–32; discussion 33, indexed in Pubmed: [17313155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313155/).
 172. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. PCM301 Study Group. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2): 181–191, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30661-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30661-1), indexed in Pubmed: [28007457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007457/).
 173. Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M, et al. PCM301 Study Group. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol*. 2018; 200(4): 786–793, doi: [10.1016/j.juro.2018.05.121](https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.121), indexed in Pubmed: [29864437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864437/).
 174. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015; 19(49): 1–490, doi: [10.3310/hta19490](https://doi.org/10.3310/hta19490), indexed in Pubmed: [26140518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140518/).
 175. Valerio M, Cerantola Y, Eggner SE, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017; 71(1): 17–34, doi: [10.1016/j.eururo.2016.08.044](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.044), indexed in Pubmed: [27595377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595377/).
 176. Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, et al. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(3): 405–423, doi: [10.1016/j.euo.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.008), indexed in Pubmed: [33423943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423943/).
 177. Rice SM, Oliffe JL, Kelly MT, et al. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *Am J Mens Health*. 2018; 12(6): 1864–1872, doi: [10.1177/1557988318784395](https://doi.org/10.1177/1557988318784395), indexed in Pubmed: [29957106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957106/).
 178. Oefelein M, Smith N, Carter M, et al. The Incidence of Prostate Cancer Progression with Undetectable Serum Prostate Specific Antigen in a Series of 394 Radical Prostatectomies. *The Journal of Urology*. 1995; 2128–2131, doi: [10.1097/00005392-199512000-00046](https://doi.org/10.1097/00005392-199512000-00046).
 179. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*. 2005; 173(3): 797–802, doi: [10.1097/01.ju.0000152556.53602.64](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152556.53602.64), indexed in Pubmed: [15711272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711272/).
 180. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019; 75(6): 967–987, doi: [10.1016/j.eururo.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.011), indexed in Pubmed: [30342843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/).
 181. Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol*. 2005; 48(6): 906–910, doi: [10.1016/j.eururo.2005.07.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.07.006), indexed in Pubmed: [16126322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126322/).
 182. Doneux A, Parker CC, Norman A, et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005; 17(3): 172–173, doi: [10.1016/j.clon.2004.10.009](https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.10.009), indexed in Pubmed: [15901001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901001/).
 183. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. 1989; 141(5): 1076–1083, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)41175-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)41175-x), indexed in Pubmed: [2468795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2468795/).
 184. Hamdy F, Donovan J, Lane J, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(15): 1415–1424, doi: [10.1056/nejmoa1606220](https://doi.org/10.1056/nejmoa1606220).
 185. Jackson WC, Suresh K, Tumati V, et al. Impact of Biochemical Failure After Salvage Radiation Therapy on Prostate Cancer-specific Mortality: Competition Between Age and Time to Biochemical Failure. *Eur Urol Oncol*. 2018; 1(4): 276–282, doi: [10.1016/j.euo.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.04.014), indexed in Pubmed: [31100248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100248/).
 186. Shen S, Lepor H, Yaffee R, et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173(3): 777–780, doi: [10.1097/01.ju.0000153619.33446.60](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000153619.33446.60), indexed in Pubmed: [15711268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711268/).
 187. Seikkula H, Syvänen KT, Kurki S, et al. Role of ultrasensitive prostate-specific antigen in the follow-up of prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015; 33(1): 16.e1–16.e7, doi: [10.1016/j.urolonc.2014.10.010](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.10.010), indexed in Pubmed: [25456996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456996/).
 188. Loneragan PE, Cowan JE, Washington SL, et al. Natural history of an immediately detectable PSA following radical prostatectomy in a contemporary cohort. *Prostate*. 2021; 81(13): 1009–1017, doi: [10.1002/pros.24198](https://doi.org/10.1002/pros.24198), indexed in Pubmed: [34288004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288004/).
 189. Wiit TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(2): 132–142, doi: [10.1056/NEJMoa1615869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615869), indexed in Pubmed: [28700844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/).
 190. Beesley LJ, Morgan TM, Spratt DE, et al. Individual and Population Comparisons of Surgery and Radiotherapy Outcomes in Prostate Cancer Using Bayesian Multistate Models. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(2): e187765, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2018.7765](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7765), indexed in Pubmed: [30707231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707231/).
 191. Marshall CH, Chen Y, Kuo C, et al. Timing of Androgen Deprivation Treatment for Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer in the Context of Novel Therapies. *J Urol*. 2021; 206(3): 623–629, doi: [10.1097/JU.0000000000001797](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001797), indexed in Pubmed: [34003011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003011/).
 192. Loblaw A, Souter LH, Canil C, et al. Follow-up Care for Survivors of Prostate Cancer — Clinical Management: a Program in Evidence-Based Care Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017; 29(11): 711–717, doi: [10.1016/j.clon.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.08.004), indexed in Pubmed: [28928084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928084/).
 193. Rouleau M, Lemire F, Déry M, et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. *Endocr Connect*. 2019; 8(2): 132–140, doi: [10.1530/EC-18-0476](https://doi.org/10.1530/EC-18-0476), indexed in Pubmed: [30673630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673630/).
 194. Morote J, Comas I, Planas J, et al. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(2): e491–e496, doi: [10.1016/j.clgc.2017.10.025](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.025), indexed in Pubmed: [29198640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198640/).
 195. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, et al. Southwest Oncology Group Study. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*. 2006; 107(3): 489–496, doi: [10.1002/cncr.22029](https://doi.org/10.1002/cncr.22029), indexed in Pubmed: [16804926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804926/).
 196. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(3): e645–e653, doi: [10.1016/j.clgc.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29339044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339044/).
 197. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol*. 2003; 21(5): 380–383, doi: [10.1016/s1078-1439\(03\)00109-1](https://doi.org/10.1016/s1078-1439(03)00109-1), indexed in Pubmed: [14670549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670549/).
 198. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2003; 21(5): 392–398, doi: [10.1016/s1078-1439\(03\)00143-1](https://doi.org/10.1016/s1078-1439(03)00143-1), indexed in Pubmed: [14670551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670551/).
 199. Sharma A, Garg G, Sadasukhi N, et al. A prospective longitudinal study to evaluate bone health, implication of FRAX tool and impact on quality of life (FACT-P) in advanced prostate cancer patients. *Am J Clin Exp Urol*. 2021; 9(3): 211–220, indexed in Pubmed: [34327260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327260/).
 200. Edmunds K, Tuffaha H, Scuffham P, et al. The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. *Support Care Cancer*. 2020; 28(12): 5661–5671, doi: [10.1007/s00520-020-05637-0](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05637-0), indexed in Pubmed: [32699997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699997/).
 201. Thomas HR, Chen MH, D'Amico AV, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(4): 313–317, doi: [10.1016/j.clgc.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.05.007), indexed in Pubmed: [29866496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866496/).
 202. Gonzalez BD, Jim HSL, Booth-Jones M, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2021–2027, doi: [10.1200/JCO.2014.60.1963](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.1963), indexed in Pubmed: [25964245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964245/).
 203. Pasalic D, Kuban DA, Allen PK, et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 104(4): 790–797, doi: [10.1016/j.ijrobp.2019.02.045](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.045), indexed in Pubmed: [30836166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836166/).

204. 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*. 2010; 28(7): 1106–1111, doi: [10.1200/JCO.2009.25.8475](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8475), indexed in Pubmed: [20124169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124169/).
205. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*. 2014; 110(1): 104–109, doi: [10.1016/j.radonc.2013.09.026](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.09.026), indexed in Pubmed: [24246414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246414/).
206. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4): 464–473, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70040-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70040-3), indexed in Pubmed: [24581940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581940/).
207. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(6): e180039, doi: [10.1001/jama-oncol.2018.0039](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2018.0039), indexed in Pubmed: [29543933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933/).
208. Walz J. Re: Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients with Localized Prostate Cancer: Results from the FLAME Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*. 2022; 81(5): 544–545, doi: [10.1016/j.eururo.2022.01.015](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.015), indexed in Pubmed: [35105476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35105476/).
209. Zaorsky NG, Harrison AS, Trabulsi EJ, et al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Nat Rev Urol*. 2013; 10(10): 565–579, doi: [10.1038/nrurol.2013.185](https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.185), indexed in Pubmed: [24018567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018567/).
210. Legendijk JJW, Raaymakers BW, van Vulpen M. The magnetic resonance imaging-linac system. *Semin Radiat Oncol*. 2014; 24(3): 207–209, doi: [10.1016/j.semradonc.2014.02.009](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.02.009), indexed in Pubmed: [24931095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931095/).
211. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(8): 1047–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4), indexed in Pubmed: [27339115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339115/).
212. de Vries KC, Wortel RC, Oomen-de Hoop E, et al. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 106(1): 108–115, doi: [10.1016/j.ijrobp.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.007), indexed in Pubmed: [31593756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593756/).
213. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(17): 1884–1890, doi: [10.1200/JCO.2016.71.7397](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7397), indexed in Pubmed: [28296582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/).
214. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(20): 2325–2332, doi: [10.1200/JCO.2016.67.0448](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.0448), indexed in Pubmed: [27044935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044935/).
215. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67(4): 1099–1105, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.10.050](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.10.050), indexed in Pubmed: [17336216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17336216/).
216. King CR, Brooks JD, Gill H, et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 877–882.
217. King CR, Collins S, Fuller D, et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87(5): 939–945, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.019), indexed in Pubmed: [24119836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119836/).
218. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10196): 385–395, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6), indexed in Pubmed: [31227373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/).
219. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, et al. PACE Trial Investigators, PACE Trial Investigators. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(11): 1531–1543, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8), indexed in Pubmed: [31540791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/).
220. Takagi M, Demizu Y, Fujii O, et al. Proton Therapy for Localized Prostate Cancer: Long-Term Results From a Single-Center Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 109(4): 964–974, doi: [10.1016/j.ijrobp.2020.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.007), indexed in Pubmed: [33186616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186616/).
221. Bryant CM, Hoppe BS. Promising long-term results with proton therapy for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2021; 18(3): 137–138, doi: [10.1038/s41585-021-00429-5](https://doi.org/10.1038/s41585-021-00429-5), indexed in Pubmed: [33505007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505007/).
222. Royce TJ, Efsthathiou JA. Proton therapy for prostate cancer: A review of the rationale, evidence, and current state. *Urol Oncol*. 2019; 37(9): 628–636, doi: [10.1016/j.urolonc.2018.11.012](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.11.012), indexed in Pubmed: [30527342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527342/).
223. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(15): 1415–1424, doi: [10.1056/NEJMoa1606220](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220), indexed in Pubmed: [27626136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/).
224. Stock RG, Cahlon O, Cesaretti JA, et al. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(5): 1352–1359, doi: [10.1016/j.ijrobp.2004.01.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.023), indexed in Pubmed: [15275720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15275720/).
225. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. ProtecT Study Group*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(15): 1425–1437, doi: [10.1056/NEJMoa1606221](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606221), indexed in Pubmed: [27626365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365/).
226. Attard G, Murphy L, Clarke N, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022; 399(10323): 447–460, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02437-5).
227. Bolla M. [Combination of radiotherapy and hormone therapy in locally advanced cancers of the prostate]. *Cancer Radiother*. 1997; 1(5): 439–442, doi: [10.1016/s1278-3218\(97\)89565-0](https://doi.org/10.1016/s1278-3218(97)89565-0), indexed in Pubmed: [9587374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9587374/).
228. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(2): 437–441, doi: [10.1016/j.ijrobp.2007.06.050](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.050), indexed in Pubmed: [17881145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881145/).
229. Ma T, Sun Y, Malone S, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy of Short Duration With Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer (SANDSTORM): A Pooled Analysis of 12 Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2022, doi: [10.1200/jco.22.00970](https://doi.org/10.1200/jco.22.00970).
230. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(5): 671–681, doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00190-5), indexed in Pubmed: [35427469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427469/).
231. Oh J, Tyldesley S, Pai HH, et al. An Updated Analysis of Survival Endpoints for ASCENDE-RT, a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 108(3): S62, doi: [10.1016/j.ijrobp.2020.07.2194](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2194).
232. Kishan A, Cook R, Ciezki J, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA*. 2018; 319(9): 896, doi: [10.1001/jama.2018.0587](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0587).
233. Chun FKH, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retropublic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol*. 2006; 24(3): 273–280, doi: [10.1007/s00345-006-0058-2](https://doi.org/10.1007/s00345-006-0058-2), indexed in Pubmed: [16506049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16506049/).
234. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*. 2005; 66(5 Suppl): 83–94, doi: [10.1016/j.urology.2005.06.116](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.06.116), indexed in Pubmed: [16194712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16194712/).
235. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(10): 715–717, doi: [10.1093/jnci/djj190](https://doi.org/10.1093/jnci/djj190), indexed in Pubmed: [16705126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705126/).
236. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*.

- 1999; 281(17): 1591–1597, doi: [10.1001/jama.281.17.1591](https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1591), indexed in Pubmed: [10235151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/).
237. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 296(19): 2329–2335, doi: [10.1001/jama.296.19.2329](https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2329), indexed in Pubmed: [17105795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105795/).
238. Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. 2004; 101(11): 2549–2556, doi: [10.1002/cncr.20637](https://doi.org/10.1002/cncr.20637), indexed in Pubmed: [15470681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470681/).
239. Fossati N, Robesti D, Karnes RJ, et al. Impact of Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Persistently Elevated or Rising Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2018; 73(3): 436–444, doi: [10.1016/j.eururo.2017.07.026](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.026), indexed in Pubmed: [28779974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779974/).
240. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016; 69(4): 728–733, doi: [10.1016/j.eururo.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.009), indexed in Pubmed: [26497924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497924/).
241. www.nccn.org.
242. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, et al. Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(1): 11–19, doi: [10.1007/s00259-018-4066-4](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4066-4), indexed in Pubmed: [29905907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905907/).
243. www.eua.org.
244. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68 Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 856.
245. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic performance of 18 F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR Phase 3, multicenter study. *Clin Cancer Res*. 2021.
246. Ceci F, Bianchi L, Borghesi M, et al. Prediction nomogram for Ga-PSMA-11 PET/CT in different clinical settings of PSA failure after radical treatment for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(1): 136–146, doi: [10.1007/s00259-019-04505-2](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04505-2), indexed in Pubmed: [31492993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492993/).
247. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(3): 859–873, doi: [10.1007/s00259-020-05025-0](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05025-0), indexed in Pubmed: [32901351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901351/).
248. Preisser F, Chun FKH, Pompe RS, et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *Eur Urol*. 2019; 76(1): 106–114, doi: [10.1016/j.eururo.2019.01.048](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.048), indexed in Pubmed: [30772034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/).
249. Tendulkar R, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(30): 3648–3654, doi: [10.1200/jco.2016.67.9647](https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.9647).
250. Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, et al. The PSA-response to salvage radiotherapy after radical prostatectomy correlates with freedom from progression and overall survival. *Radiother Oncol*. 2016; 118(1): 131–135.
251. Bartkowiak D, Thamm R, Siegmann A, et al. Lead-time bias does not falsify the efficacy of early salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2021; 154: 255–259, doi: [10.1016/j.radonc.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.009).
252. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Prostate-Specific Antigen Level at the Time of Salvage Therapy After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*. 2023, doi: [10.1200/jco.22.02489](https://doi.org/10.1200/jco.22.02489), indexed in Pubmed: [36857638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36857638/).
253. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84(1): 104–111, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.10.069](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.069), indexed in Pubmed: [22795730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795730/).
254. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, et al. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021; 80(3): 306–315, doi: [10.1016/j.eururo.2021.05.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.05.033).
255. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396(10260): 1413–1421, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31553-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31553-1), indexed in Pubmed: [33002429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/).
256. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1331–1340, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30456-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30456-3), indexed in Pubmed: [33002437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/).
257. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1341–1352, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30454-X), indexed in Pubmed: [33002438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/).
258. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020; 396(10260): 1422–1431, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8), indexed in Pubmed: [33002431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/).
259. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(5): 417–428, doi: [10.1056/NEJMoa1607529](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607529), indexed in Pubmed: [28146658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/).
260. Fossati N, Robesti D, Karnes RJ, et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. *Eur Urol*. 2019; 76(4): 443–449, doi: [10.1016/j.eururo.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.004), indexed in Pubmed: [30799187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799187/).
261. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(12): 1740–1749, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30486-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30486-3), indexed in Pubmed: [31629656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/).
262. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 102(5): 1605, doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.08.052](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.08.052).
263. Spratt DE, Dess RT, Feng FY, et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018; 73(2): 156–165, doi: [10.1016/j.eururo.2017.06.027](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.027), indexed in Pubmed: [28716370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/).
264. Gonzalez-Moya A, Supiot S, Seegers V, et al. Mapping of Recurrence Sites Following Adjuvant or Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer Patients. *Front Oncol*. 2021; 11: 787347, doi: [10.3389/fonc.2021.787347](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.787347), indexed in Pubmed: [35070993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35070993/).
265. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer*. 2019; 125(3): 340–352, doi: [10.1002/cncr.31860](https://doi.org/10.1002/cncr.31860), indexed in Pubmed: [30521067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521067/).
266. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(11): 1080–1087, doi: [10.1200/JCO.2017.75.3657](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657), indexed in Pubmed: [29384722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722/).
267. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020; 148: 157–166, doi: [10.1016/j.radonc.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.003), indexed in Pubmed: [32388150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388150/).
268. Fossati N, Trinh QD, Sammon J, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol*. 2015; 67(1): 3–6, doi: [10.1016/j.eururo.2014.08.056](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.056), indexed in Pubmed: [25217422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25217422/).
269. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(24): 2835–2842, doi: [10.1200/JCO.2016.67.4788](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4788), indexed in Pubmed: [27325855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325855/).
270. Parker C, James N, Brawley C, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 392(10162): 2353–2366, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3).
271. Ali A, Hoyle A, Haran AM, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(4): 555–563, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.7857](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7857), indexed in Pubmed: [33599706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599706/).

272. Boevé L, Hulshof M, Vis A, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019; 75(3): 410–418, doi: [10.1016/j.eururo.2018.09.008](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.008).
273. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. STPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019; 76(1): 115–124, doi: [10.1016/j.eururo.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003), indexed in Pubmed: [30826218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/).
274. Reverberi C, Massaro M, Osti MF, et al. Local and metastatic curative radiotherapy in patients with de novo oligometastatic prostate cancer. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 17471, doi: [10.1038/s41598-020-74562-3](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74562-3), indexed in Pubmed: [33060732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060732/).
275. Deantoni CL, Fodor A, Cozzarini C, et al. Prostate cancer with low burden skeletal disease at diagnosis: outcome of concomitant radiotherapy on primary tumor and metastases. *Br J Radiol.* 2020; 93(1108): 20190353, doi: [10.1259/bjr.20190353](https://doi.org/10.1259/bjr.20190353), indexed in Pubmed: [31971828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971828/).
276. Tang C, et al. Abstract LBA 05. Presented at: American Society for Radiation Oncology Annual Meeting San Antonio USA, Oct. 23-26, 2022.
277. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* 2016; 69(1): 9–12, doi: [10.1016/j.eururo.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.004), indexed in Pubmed: [26189689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189689/).
278. Spaas M, Sundahl N, Hulstaert E, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(5): 446–453, doi: [10.1200/JCO.2017.75.4853](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853), indexed in Pubmed: [29240541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/).
279. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(25): 2830–2838, doi: [10.1200/JCO.20.00818](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818), indexed in Pubmed: [32484754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484754/).
280. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5): 650–659, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.0147](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0147), indexed in Pubmed: [32215577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/).
281. Onal C, Kose F, Ozyigit G, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive lesions in metastatic castration-resistant prostate cancer patients during abiraterone/enzalutamide treatment. *Prostate.* 2021; 81(9): 543–552, doi: [10.1002/pros.24132](https://doi.org/10.1002/pros.24132), indexed in Pubmed: [33905131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905131/).
282. Pezzulla D, Macchia G, Cilla S, et al. Stereotactic body radiotherapy to lymph nodes in oligoprogressive castration-resistant prostate cancer patients: a post hoc analysis from two phase I clinical trials. *Clin Exp Metastasis.* 2021; 38(6): 519–526, doi: [10.1007/s10585-021-10126-7](https://doi.org/10.1007/s10585-021-10126-7), indexed in Pubmed: [34651242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34651242/).
283. Cameron MG, Kersten C, Guren MG, et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer — a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014; 110(1): 55–60, doi: [10.1016/j.radonc.2013.08.008](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.008), indexed in Pubmed: [24044801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24044801/).
284. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(11): 798–804, doi: [10.1093/jnci/dji139](https://doi.org/10.1093/jnci/dji139), indexed in Pubmed: [15928300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928300/).
285. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 164–171, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70556-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70556-4), indexed in Pubmed: [24369114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369114/).
286. Chow R, Hoskin P, Schild S, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019; 141: 56–61, doi: [10.1016/j.radonc.2019.06.037](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.037).
287. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, et al. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(6): 872–878, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0192](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0192), indexed in Pubmed: [31021390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021390/).
288. Würschimmel C, Wenzel M, Wang N, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol.* 2021; 39(12): 830.e17–830.e26, doi: [10.1016/j.urolonc.2021.04.031](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.04.031), indexed in Pubmed: [34092484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092484/).
289. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4): CD006019, doi: [10.1002/14651858.CD006019.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006019.pub2), indexed in Pubmed: [17054269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269/).
290. Efsthathiou E, Davis JW, Pisters L, et al. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. *Eur Urol.* 2019; 76(4): 418–424, doi: [10.1016/j.eururo.2019.05.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.010), indexed in Pubmed: [31176622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176622/).
291. Eastham JA, Heller G, Halabi S, et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(26): 3042–3050, doi: [10.1200/JCO.20.00315](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00315), indexed in Pubmed: [32706639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706639/).
292. Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int.* 2010; 105(8): 1074–1081, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09319.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09319.x), indexed in Pubmed: [22129214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129214/).
293. Djavan B, Moul J, Zlotta A, et al. PSA Progression Following Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: New Standards in the New Millennium. *Eur Urol.* 2003; 43(1): 12–27, doi: [10.1016/s0302-2838\(02\)00505-5](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00505-5).
294. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996; 48(2): 249–260, doi: [10.1016/s0090-4295\(96\)00167-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00167-7).
295. Shahabi A, Satkunasingam R, Gill IS, et al. Predictors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era. *Can Urol Assoc J.* 2016; 10(1-2): E17–E22, doi: [10.5489/cuaj.3163](https://doi.org/10.5489/cuaj.3163), indexed in Pubmed: [26858782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858782/).
296. Morgan PB, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Timing of biochemical failure and distant metastatic disease for low-, intermediate-, and high-risk prostate cancer after radiotherapy. *Cancer.* 2007; 110(1): 68–80, doi: [10.1002/cncr.22755](https://doi.org/10.1002/cncr.22755), indexed in Pubmed: [17520705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17520705/).
297. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int.* 2012; 109(1): 32–39, doi: [10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x), indexed in Pubmed: [21777360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777360/).
298. Hu JR, Duncan MS, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Contemporary Meta-Analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40(3): e55–e64, doi: [10.1161/ATVBAHA.119.313046](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313046), indexed in Pubmed: [31969015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969015/).
299. Boland J, Choi W, Lee M, et al. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23(8): 109, doi: [10.1007/s11886-021-01561-9](https://doi.org/10.1007/s11886-021-01561-9), indexed in Pubmed: [34216282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216282/).
300. Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorenk A, et al. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. An observational follow-up study. *Eur J Cancer.* 2015; 51(7): 817–824, doi: [10.1016/j.ejca.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.003), indexed in Pubmed: [25794605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794605/).
301. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68(3): 386–396, doi: [10.1016/j.eururo.2014.11.039](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.039), indexed in Pubmed: [25484142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484142/).
302. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31): 7897–7903, doi: [10.1200/JCO.2004.00.6908](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.6908), indexed in Pubmed: [16258089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258089/).
303. Sweeney C, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 737–746, doi: [10.1056/nejmoa1503747](https://doi.org/10.1056/nejmoa1503747), indexed in Pubmed: [26244877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/).
304. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1992–2003, doi: [10.1093/annonc/mdz396](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396), indexed in Pubmed: [31560068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/).

305. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(4): 352–360, doi: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174), indexed in Pubmed: 28578607.
306. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377(4): 338–351, doi: [10.1056/NEJMoa1702900](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900), indexed in Pubmed: 28578639.
307. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018; 29(5): 1235–1248, doi: [10.1093/annonc/mdy072](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy072), indexed in Pubmed: 29529169.
308. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(2): 121–131, doi: [10.1056/NEJMoa1903835](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835), indexed in Pubmed: 31157964.
309. Armstrong A, Azad A, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022; 40(15): 1616–1622, doi: [10.1200/jco.22.00193](https://doi.org/10.1200/jco.22.00193).
310. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1408–1418, doi: [10.1056/NEJMoa1715546](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546), indexed in Pubmed: 29420164.
311. Fizazi K, Galceran JC, Foulon S, et al. LBA5 A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol.* 2021; 32: S1299, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2099](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2099).
312. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022; 399(10336): 1695–1707, doi: [10.1016/s0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00367-1).
313. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1132–1142, doi: [10.1056/NEJMoa2119115](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115), indexed in Pubmed: 35179323.
314. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016; 34(12): 1402–1418, doi: [10.1200/JCO.2015.64.2702](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702), indexed in Pubmed: 26903579.
315. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(6): 1665–1671, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-06-0067](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0067), indexed in Pubmed: 16551847.
316. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology.* 2014; 83(3): 664–669, doi: [10.1016/j.urology.2013.10.026](https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.026), indexed in Pubmed: 24411213.
317. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65(11): 1180–1192, doi: [10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x), indexed in Pubmed: 21995694.
318. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013; 31(30): 3800–3806, doi: [10.1200/JCO.2012.44.6716](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6716), indexed in Pubmed: 24043751.
319. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017; 120(5B): E80–E86, doi: [10.1111/bju.13856](https://doi.org/10.1111/bju.13856), indexed in Pubmed: 28371163.
320. Fendler WP, Weber M, Irvani A, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(24): 7448–7454, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-1050](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1050), indexed in Pubmed: 31511295.
321. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79(1): 150–158, doi: [10.1016/j.eururo.2020.08.011](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011), indexed in Pubmed: 32907777.
322. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020; 383(11): 1040–1049, doi: [10.1056/NEJMoa2001342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001342), indexed in Pubmed: 32905676.
323. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2197–2206, doi: [10.1056/NEJMoa2003892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003892), indexed in Pubmed: 32469184.
324. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(18): 2098–2106, doi: [10.1200/JCO.2015.64.9285](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.9285), indexed in Pubmed: 26811535.
325. Plużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory. *Journal of Oncology.* 2014; 64(4): 331–335, doi: [10.5603/njo.2014.0055](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0055).
326. <https://www.calyx.ai/library/assessing-prostate-cancer-on-imaging-in-clinical-trials/>.
327. EAU Guidelines – Uroweb – European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines>.
328. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, et al. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Ann Oncol.* 2008; 19(7): 1308–1311, doi: [10.1093/annonc/mdn062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn062), indexed in Pubmed: 18356135.
329. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. 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(6): 1756–1764, doi: [10.1200/jco.1996.14.6.1756](https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.6.1756), indexed in Pubmed: 8656243.
330. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1502–1512, doi: [10.1056/NEJMoa040720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720), indexed in Pubmed: 15470213.
331. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(2): 242–245, doi: [10.1200/JCO.2007.12.4008](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4008), indexed in Pubmed: 18182665.
332. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1513–1520, doi: [10.1056/NEJMoa041318](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318), indexed in Pubmed: 15470214.
333. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55(6): 1368–1375, doi: [10.1016/j.eururo.2008.07.078](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.078), indexed in Pubmed: 18706755.
334. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(2): 117–124, doi: [10.1016/s1470-2045\(12\)70537-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70537-5).
335. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017; 35(28): 3189–3197, doi: [10.1200/JCO.2016.72.1068](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1068), indexed in Pubmed: 28753384.
336. Annala M, Fu S, Bacon J, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021; 32(7): 896–905, doi: [10.1016/j.annonc.2021.03.205](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.205), indexed in Pubmed: 33836265.
337. Shore N, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2): 153–163, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00518-5).
338. George D, Tagawa S, Lechpammer S, et al. Overall survival (OS) in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving bicalutamide (BIC) followed by enzalutamide (ENZA) or abiraterone (ABI). *J Clin Oncol.* 2020; 38(6_suppl): 40–40, doi: [10.1200/jco.2020.38.6_suppl.40](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.6_suppl.40).
339. Ryan C, Smith M, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 152–160, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71205-7).
340. El-Amm J, Nassabein R, Aragon-Ching JB. Impact of abiraterone on patient-related outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: current perspectives. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 299–306, doi: [10.2147/CMAR.S139305](https://doi.org/10.2147/CMAR.S139305), indexed in Pubmed: 28744160.
341. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate

- Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017; 71(2): 151–154, doi: [10.1016/j.eururo.2016.07.032](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032), indexed in Pubmed: [27477525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/).
342. Mori K, Miura N, Mostafaei H, et al. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020; 23(4): 539–548, doi: [10.1038/s41391-020-0222-6](https://doi.org/10.1038/s41391-020-0222-6), indexed in Pubmed: [32152435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152435/).
343. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(26): 2506–2518, doi: [10.1056/NEJMoa1911206](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911206), indexed in Pubmed: [31566937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/).
344. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411–422, doi: [10.1056/NEJMoa1001294](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294), indexed in Pubmed: [20818862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/).
345. Powles T, Yuen K, Gillissen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised phase 3 trial. *Nat Med*. 2022; 28(1): 144–153, doi: [10.1038/s41591-021-01600-6](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01600-6), indexed in Pubmed: [35013615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013615/).
346. Lavaud P, Gravis G, Foulon S, et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2018; 73(5): 696–703, doi: [10.1016/j.eururo.2017.09.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.022), indexed in Pubmed: [29074061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074061/).
347. Fizazi K, Scher H, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 983–992, doi: [10.1016/s1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70379-0), indexed in Pubmed: [22995653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/).
348. Bono Jde, Logothetis C, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(21): 1995–2005, doi: [10.1056/nejmoa1014618](https://doi.org/10.1056/nejmoa1014618), indexed in Pubmed: [21612468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/).
349. Bono Jde, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)61389-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61389-x), indexed in Pubmed: [20888992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/).
350. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim C, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer—PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017; 35(28): 3198–3206, doi: [10.1200/jco.2016.72.1076](https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.1076), indexed in Pubmed: [28809610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/).
351. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(24): 2345–2357, doi: [10.1056/nejmoa2022485](https://doi.org/10.1056/nejmoa2022485), indexed in Pubmed: [32955174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/).
352. Clarke N, Armstrong A, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence*. 2022; 1(9), doi: [10.1056/evidoa2200043](https://doi.org/10.1056/evidoa2200043).
353. Fizazi K, Piulats J, Reaume M, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(8): 719–732, doi: [10.1056/nejmoa2214676](https://doi.org/10.1056/nejmoa2214676), indexed in Pubmed: [36795891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795891/).
354. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213–223, doi: [10.1056/nejmoa1213755](https://doi.org/10.1056/nejmoa1213755), indexed in Pubmed: [23863050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/).
355. McDermott R, Greene J, McCaffrey J, et al. Radium-223 in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-centre, phase II open-label study. *Ther Adv Med Oncol*. 2021; 13: 175883592110426, doi: [10.1177/17588359211042691](https://doi.org/10.1177/17588359211042691), indexed in Pubmed: [34512801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34512801/).
356. Sartor O, Bono Jde, Chi K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(12): 1091–1103, doi: [10.1056/nejmoa2107322](https://doi.org/10.1056/nejmoa2107322), indexed in Pubmed: [34161051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/).
357. Hofman M, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021; 397(10276): 797–804, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00237-3), indexed in Pubmed: [33581798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/).
358. Aggarwal R, Huang J, Alumkal J, et al. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2492–2503, doi: [10.1200/jco.2017.77.6880](https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6880), indexed in Pubmed: [29985747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985747/).
359. Spetsieris N, Boukvala M, Patsakis G, et al. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12): 3792, doi: [10.3390/cancers12123792](https://doi.org/10.3390/cancers12123792), indexed in Pubmed: [33339136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339136/).
360. Lee JL, Ahn JH, Choi MK, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus prednisolone is active in patients with castration-resistant prostate cancer for whom docetaxel-based chemotherapy failed. *Br J Cancer*. 2014; 110(10): 2472–2478, doi: [10.1038/bjc.2014.204](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.204), indexed in Pubmed: [24736579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24736579/).
361. Pu CL, Li JZ, Fan WL. Efficacy of docetaxel combined carboplatin for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(21): e20297, doi: [10.1097/md.00000000000020297](https://doi.org/10.1097/md.00000000000020297), indexed in Pubmed: [32481312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32481312/).
362. Corn P, Heath E, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10): 1432–1443, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30408-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30408-5), indexed in Pubmed: [31515154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/).
363. Sloopbeek P, Duizer M, Doelen M, et al. Impact of DNA damage repair defects and aggressive variant features on response to carboplatin-based chemotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer. *Int J Cancer*. 2020; 148(2): 385–395, doi: [10.1002/ijc.33306](https://doi.org/10.1002/ijc.33306), indexed in Pubmed: [32965028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965028/).
364. Abida W, Cheng M, Armenia J, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 471–478, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.5801](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801), indexed in Pubmed: [30589920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589920/).
365. Beer T, Kwon E, Drake C, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(1): 40–47, doi: [10.1200/jco.2016.69.1584](https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.1584), indexed in Pubmed: [28034081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034081/).