

W niniejszym artykule podjęto próbę przedstawienia obecnych poglądów na temat roli kinetyki zmian stężenia PSA wyrażonej poprzez czas podwojenia stężenia PSA (PSADT) i szybkość przyrostu stężenia PSA (PSAV) przy podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznej.

U pacjentów przed leczeniem dynamika przyrostu stężenia PSA może być parametrem wyprzedzającym diagnozę raka stercza na wiele lat w stosunku do diagnostyki opartej na jednorazowym pomiarze stężenia PSA. Z tego też względu uzasadnione wydaje się włączenie do algorytmu decyzyjnego, poza jednorazowym określeniem stężenia PSA, również kinetyki zmian jego poziomu.

U pacjentów po radykalnej prostatektomii PSADT może stanowić bardzo wczesny parametr mogący zastąpić ocenę przeżyć swoistych. Chorzy z krótkim PSADT winni stanowić grupę, w której należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej.

Zastosowanie PSADT pozwala wyodrębnić podgrupy ryzyka wystąpienia przerzutów odległych oraz wystąpienia zgonu, co z kolei może skutkować zastosowaniem odmiennej strategii dalszego leczenia.

U pacjentów po radykalnej radioterapii skojarzenie wartości prognostycznej PSADT z nadirem PSA po radioterapii pozwala na zwiększenie siły predykcyjnej w definiowaniu przerzutu odległego. Wykazano też związek pomiędzy większym PSAV (>2 ng/ml/rok) przed rozpoczęciem leczenia a zwiększonym ryzykiem (12-krotnym) wystąpienia zgonu po zakończonej radioterapii.

Czas podwojenia stężenia PSA jest jednym z istotnych parametrów opisujących agresywność choroby. Samodzielne zwiększenie stężenia PSA jest mniej istotnym parametrem opisującym ryzyko zgonu z powodu raka stercza aniżeli PSADT.

Oczywiście, ostatecznej odpowiedzi udzielić mogą wyłącznie badania z randomizacją, które pozwolą nie tylko na jednoznaczną ocenę przydatności oceny kinetyki zmian PSA, ale również na określenie wartości odcinającej (ang. *cut-off level*).

Słowa kluczowe: rak stercza, czynniki prognostyczne, czas podwojenia PSA, szybkość przyrostu stężenia PSA.

Kinetyka zmian stężenia swoistego antygenu dla prostaty (PSADT i PSAV) jako czynnik prognostyczny w raku stercza

Changes of prostate-specific antigen levels (PSADT, PSAV) as a prognostic factor in prostate cancer

Piotr Milecki

Wielkopolskie Centrum Onkologii

Wstęp

Rak stercza zajmuje 6. miejsce na świecie pod względem liczby zgłaszanych nowych zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn (679 tys. nowych przypadków w 2005 r.). W krajach wysoko rozwiniętych ze względu na dużą zachorowalność stanowi znaczący problem społeczny [1–3]. W Unii Europejskiej odnotowuje się każdego roku ok. 260 tys. nowych zachorowań (11% wszystkich zachorowań i jednocześnie 9% zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn) [4]. Wprowadzenie oznaczenia stężenia PSA do programów przesiewowych spowodowało, że liczba osób, u których wykryto proces nowotworowy, uległa praktycznie podwojeniu z 10% z okresu sprzed ery PSA do 17% odnotowywanych obecnie [5].

Polska należy do krajów charakteryzujących się średnią zachorowalnością na raka stercza. Standaryzowany współczynnik zapadalności w 2003 r. wyniósł 22 zachorowania na 100 tys. mężczyzn. Dane epidemiologiczne wskazują, że w 2005 r. odnotowano już 7095 zachorowań i z tego powodu leczenie chorych z rakiem stercza stało się także wyzwaniem dla systemu opieki medycznej w Polsce.

Spośród wielu metod leczenia raka stercza do najważniejszych zalicza się radykalną prostatektomię (RP), radioterapię oraz hormonoterapię. Rozwój chirurgii pozwolił na znaczące ograniczenie powikłań pooperacyjnych, co przyczyniło się do poprawy jakości życia chorych. Ponadto doskonalenie technik operacyjnych spowodowało zmniejszenie liczby chorych, u których stwierdza się w pooperacyjnej ocenie histopatologicznej komórki nowotworowe w linii cięcia chirurgicznego. Drugą metodą radykalnego leczenia raka stercza jest radioterapia, w obrębie której wyróżnia się dwa główne działy:

- teleradioterapię (napromienianie z wiązek zewnętrznych),
- brachyterapię.

Dla potrzeb niniejszego opracowania teleradioterapia będzie określana w dalszej jego części jako radioterapia (RT). Obecnie w leczeniu raka stercza stosowane są nowoczesne techniki napromieniania, do których należą konformalna radioterapia trójwymiarowa (ang. *three-dimensional conformal radiation therapy* – 3D CRT) oraz jej bardziej zaawansowana forma, jaką jest RT z modulacją intensywności wiązki (ang. *intensity modulated radiation therapy* – IMRT) [6]. Brachyterapia jako opcja samodzielnej terapii jest stosowana we wczesnym stadium choroby [7, 8]. Na uwagę zasługuje odnotowany w ostatnich latach wzrost zastosowania radioterapii, a zwłaszcza brachyterapii, w Stanach Zjednoczonych oraz krajach Unii Europejskiej [9, 10].

Wyboru metody leczenia raka stercza dokonuje się na podstawie oceny wielu czynników prognostycznych. Do najważniejszych z nich należą:

This article is an attempt to present a contemporary view on the role of PSA kinetic levels defined as PSA doubling time (PSADT) and PSA velocity (PSAV) in the decision-making process.

Evaluation of PSA kinetics in early diagnosis of prostate cancer could be a method which allows the diagnosis of cancer to be made many years before the diagnosis based on a single PSA determination. Thus, introduction of PSA kinetics into the decision algorithm apart from single PSA determination is reasonable.

In a group of patients after radical prostatectomy PSADT might be a very early endpoint which could replace cause-specific survival as a late endpoint. Patients with short PSADT should be regarded as a group for which application of hormonal therapy should be considered.

PSADT allows one to distinguish subgroups of patients with higher risk for distant metastases and death caused by prostate cancer, which could determine a change of treatment strategy for these patients.

For patients after radical radiotherapy connection of the PSADT value with the nadir of PSA after radiotherapy increases the predictive power in defining risk of distant metastases.

PSAV above 2 ng/ml before radiotherapy treatment is connected with higher risk (12-fold) of death due to prostate cancer for patients after radiotherapy.

In addition, PSADT is one of the most important parameters describing aggressiveness of the disease. PSA level alone above the proposed cut-off level is a less important factor predicting the risk of death from prostate cancer than PSA kinetics defined as PSADT.

However, the final answer concerning the practical usefulness of PSADT and PSAV can only be confirmed by performing randomized clinical trials in which also PSADT and PSAV cut-off levels should be defined.

Key words: prostate, cancer, prognostic factors, PSA doubling time, PSA velocity.

- wiek,
- stan ogólny,
- obciążenie schorzeniami współistniejącymi,
- stopień klinicznego zaawansowania procesu nowotworowego,
- stężenie PSA w surowicy,
- stopień zróżnicowania komórkowego określany wg skali Gleasona.

Ponadto przy wyborze strategii leczenia należy uwzględnić preferencje chorego odnośnie do zaproponowanych metod oraz możliwości terapeutyczne ośrodka. Wybór strategii leczenia w raku stercza wymaga dokonania analizy zalet i wad agresywnego leczenia w stosunku do postępowania zachowawczego w związku z czym stanowi niezwykle istotny element procesu terapeutycznego [11]. Wybór optymalnego sposobu leczenia niejednokrotnie utrudnia wieloletni przebieg raka stercza oraz występowanie szczytu zachorowań w przedziale wiekowym, w którym chorzy mogą być obciążeni schorzeniami współistniejącymi ograniczającymi czas przeżycia. Sakr [12] wykazał, że u 28% mężczyzn w III i u 34% mężczyzn w IV dekadzie życia, u których przyczyną zgonu nie był rak stercza, w pośmiertnych badaniach histopatologicznych stercza stwierdzono już ogniska nowotworowe. Uwzględniając naturalny przebieg nowotworu, można założyć, że zaledwie 1 z 4 ognisk rakowych obecnych w sterczu doprowadzi do klinicznie jawnej postaci raka stercza, natomiast, co ważniejsze, tylko 1 z 4 klinicznie objawowych raków stercza doprowadzi do zgonu chorego [13]. Obserwacje przeprowadzone w ośrodkach skandynawskich wskazują, że u chorych, u których stwierdzono ognisko raka we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania i o niskim stopniu złośliwości komórkowej, naturalny przebieg nowotworu nie wpływał znacząco na ich przeżycia [14, 15]. Niestety, istnieje także odmienny obraz kliniczny raka stercza, który charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Sprawia to, że po raku płuca rak stercza jest jedną z głównych przyczyn zgonów mężczyzn spowodowanych chorobą nowotworową. Z tego też względu niezwykle ważne staje się wyselekcjonowanie podgrupy chorych, w której agresywne leczenie stwarza możliwość uzyskania poprawy przeżyć. Wobec powyższego trwają poszukiwania najbardziej wiarygodnego modelu prognostycznego oraz predykcyjnego pozwalającego na najlepsze przypisanie metody leczenia do pacjenta. Jednym ze sposobów optymalizacji wyboru metody leczenia jest zakwalifikowanie chorego do określonej grupy ryzyka wystąpienia progresji choroby. W tym celu stosuje się m.in. takie narzędzia, jak nomogramy Partina [16], wzory opracowane przez Rocha i D'Amico [17, 18], nomogramy Kattan [19] czy też sztuczne sieci neuronowe (ang. *artificial neural networks* – ANNs) [20].

Pacjent przed leczeniem onkologicznym – przydatność kinetyki zmian stężenia PSA

Stężenie PSA w surowicy jest uznawane powszechnie za najistotniejszy parametr pomocny w wykryciu raka stercza. Pomimo tego w praktyce klinicznej nadal przedmiotem intensywnych debat jest ustalenie stężenia PSA (ang. *threshold level, cut-off level*), którego przekroczenie byłoby wskazaniem do wykonania biopsji stercza. Należy nadmienić, że wykonanie biopsji niesie ryzyko wystąpienia wielu powikłań, a ponadto jest źródłem stresu psychicznego oraz kosztów ekonomicznych. Urolog odraczając biopsję stercza, może opóźnić rozpoznanie klinicznie istotnego raka stercza. Z drugiej jednak strony, zbyt pochopne wykonanie biopsji naraża pacjenta na wszystkie jej negatywne aspekty wspomniane wcześniej, do których dodatkowo należy zaliczyć stwierdzenie klinicznie nieistotnego raka stercza. Zwłaszcza ten ostatni aspekt staje się coraz większym problemem ze względu na zastosowanie niepotrzebnie agresywnego leczenia (ang. *overtreatment*). Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że zbyt agresywne leczenie dotyczy coraz większej grupy pacjentów. Należy podkreślić, że rozpoznanie raka stercza nie powinno być utożsamiane z natychmiastowym przeprowadzeniem leczenia operacyjnego czy radioterapii. Wynika to z faktu, że dynamika raka stercza charakteryzuje się

bardzo dużą różnorodnością, co powoduje, że podjęcie najlepszej decyzji terapeutycznej jest wynikiem oddziaływania wielu nie do końca poznanych czynników prognostycznych. Z tego względu proces decyzyjny jest dalece bardziej skomplikowany, a ustalenie rozpoznania histopatologicznego raka stercza jest jego punktem początkowym. Interesujących spostrzeżeń dostarczyła m.in. analiza badania PCPT (*Prostate Cancer Preventive Trial*). W badaniu tym w 7-letniej obserwacji stwierdzono aż u 24% mężczyzn w ramieniu kontrolnym aktywny proces nowotworowy [21]. Również wyniki innych badań wskazują na wystąpienie zjawiska zdiagnozowania raka stercza (ang. *overdiagnosis*) sięgające 30%, a wg innych nawet 84% badanych mężczyzn, w tak wczesnym stadium zaawansowania, że podjęcie agresywnego leczenia nie przekłada się na istotne wydłużenie przeżyć tak leczonych chorych [22, 23]. Wprowadzenie strategii wykonywania biopsji obejmujących powyżej 6 pobrań materiału do badania patologicznego, a także przyjęcie jako zasady prowadzenia diagnostyki do czasu wykrycia zmiany patologicznej doprowadziło do sytuacji, że jednym z najczęstszych wykrywanych stadiów zaawansowania klinicznego raka stercza jest T1c. Należy jednak podkreślić, że chorzy z takim rozpoznaniem nadal stanowią grupę heterogenną pod względem biologii nowotworu. W związku z tym w tej grupie znajdują się, obok nieistotnych klinicznie, także nowotwory o agresywnym przebiegu. Z tego powodu wskazanie chorych, u których taki nowotwór występuje, jest jednym z wyzwań współczesnej urologii.

Opublikowane dane z badania PCPT uwiaryściły, że przyjęcie wartości PSA 4 ng/ml jako poziomu odcinającego nie pozwala wystarczająco precyzyjnie oddzielić osób z obecnym rakiem stercza od wolnych od tego nowotworu [24]. Logiczne wobec powyższego wydaje się obniżenie poziomu odcięcia PSA, co spowodowałoby wykrycie większej liczby chorych na raka stercza. Na podstawie danych pochodzących z rejestru NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) u ok. 1,5 mln Amerykanów w przedziale wieku między 40. a 69. rokiem życia należy spodziewać się stwierdzenia stężenia PSA przekraczającego 4 ng/ml. Obniżenie poziomu odcięcia PSA do stężenia 2,5 ng/ml wg Welcha [25] spowodowałoby uznanie kolejnych 1,8 mln mężczyzn za potencjalnych kandydatów do wykonania biopsji stercza. Włączając dodatkowo osoby po 70. roku życia do tych grup, stanowiłoby to już łącznie ok. 6 mln osób z tzw. przekraczającym normę stężeniem PSA (PSA >2,5 ng/ml). Należy w tym miejscu dodać, że u osób po 60. roku życia ryzyko zgonu z powodu raka stercza wynosi zaledwie 0,9%. Jednocześnie w tej populacji ryzyko przekroczenia stężenia PSA >2,5 ng/ml wynosi aż 17%, a PSA >4 ng/ml u 5,7% badanych osób. Wobec powyższego, przyjęcie niższego progu odcięcia PSA, poza zaletami, niesie również bardzo znaczne ryzyko wykonywania niepotrzebnie biopsji stercza u bardzo wielu mężczyzn. Z tego też względu konieczne staje się znalezienie *narzędzi*, które zdefiniują podgrupę pacjentów charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem obecności raka, u których taka biopsja winna być wykonana. W dalszej kolejności takie *narzędzia* powinny umożliwić wskazanie mężczyzn z już rozpoznany procesem nowotworowym, u których powinno się rekomendować leczenie onkologiczne [26]. W podgrupie osób z agresywnym biologicznie rakiem stercza wcześniejsze jego wykrycie może pozwolić na zastosowanie

leczenia operacyjnego czy radioterapii wtedy, kiedy jest możliwe wyleczenie. W związku z tym wielu badaczy dokonało analizy przydatności jako potencjalnych czynników prognostycznych parametrów opisujących dynamikę zmian stężenia PSA w surowicy. Pierwszym z tych parametrów jest czas podwojenia stężenia PSA (ang. *PSA doubling time* – PSADT) definiowany jako czas (wyrażony w miesiącach), jaki musi upłynąć, aby doszło do podwojenia wartości stężenia PSA. Drugim parametrem opisującym dynamikę PSA jest szybkość zmiany wartości PSA (ang. *PSA velocity* – PSAV), która jest wyrażona w ng/ml/rok. Wyznaczenie wartości PSADT naraża jednak wielu praktycznych problemów. Pierwszy z nich to dokonanie obliczeń matematycznych z użyciem skali logarytmicznej. Ponadto kalkulacja tego parametru wymaga dostarczenia danych o stężeniu PSA z dłuższego czasu obserwacji, a dodatkowym warunkiem uzyskania powtarzalnych wyników dla PSADT jest zachowanie jednakowego czasu pomiędzy kolejnymi oznaczeniami PSA. W przypadku obliczania wartości PSADT u chorych po RP oznaczenie PSA powinno się rozpoczynać od chwili jego wykrycia w badaniach laboratoryjnych. U chorych po radioterapii wartości PSA użyteczne do obliczenia PSADT przyjmuje się natomiast traktować od czasu stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA po uzyskaniu nadirze. W praktyce klinicznej najdogodniejszą formą obliczenia PSADT wydaje się skorzystanie z dostępnych programów obliczających kinetykę zmian PSA, które można zainstalować na własnym komputerze, choć można również skorzystać ze stron internetowych (<http://www.mskcc.org/mskcc/html>) lub metod graficznych [27].

Dynamika zmian stężenia PSA w czasie może być jednym z istotnych parametrów opisujących biologię raka stercza. W raku stercza dynamika przyrostu stężenia PSA jest większa aniżeli w przypadku łagodnego przerostu gruczołu krokowego [28, 29]. Jest to o tyle istotne, że u wielu pacjentów łagodny przerost gruczołu krokowego niejednokrotnie współistnieje z rakiem stercza. W sytuacji obniżenia się stopnia klinicznego zaawansowania, przy którym wykrywa się raka, można założyć, że jednorazowe (*wyrywkowe*) oznaczenie stężenia PSA bardziej *opisuje* przerost gruczołu krokowego (zmiana łagodna) aniżeli proces nowotworowy. Należy podkreślić, że dynamika przyrostu stężenia PSA może przyczynić się do wyprzedzenia rozpoznania raka stercza na wiele lat w stosunku algorytmów diagnostycznych opartych na jednorazowym pomiarze stężenia PSA [30]. Choo i wsp. rzucili nieco światła na problem wczesnego raka stercza [31, 32]. Autorzy poddali 64-miesięcznej aktywnej obserwacji grupę 299 chorych z potwierdzonym rakiem stercza (T1c, T2a, Gleason ≤6, PSA ≤10 ng/ml, a w grupie chorych powyżej 70. roku życia Gleason ≤7, PSA ≤15 ng/ml). W tym okresie z aktywnego nadzoru zrezygnowano u 101 (34%) chorych z następujących przyczyn:

- nagła progresja biochemiczna (15%),
- progresja kliniczna (3%),
- progresja histologiczna (4%),
- przejście do grupy leczonych w oparciu o własne przekonanie pacjenta (12%).

Wynika z tego, że jednym z najważniejszych parametrów, który zdecydował o zastosowaniu leczenia, była dynamika zmian stężenia PSA. Innym niezwykle ciekawym badaniem była analiza przedstawiona przez D'Amico i wsp., którzy wykazali, że szybkość przyrostu stężenia PSA (PSAV) przekraczająca 2 ng/ml/rok w okresie poprzedzającym radykalną

prostataktomię była związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu raka stercza po zabiegu [33]. Z tego też względu uzasadnione wydaje się włączenie do algorytmu decyzyjnego, poza jednorazowym określeniem stężenia PSA, również kinetyki zmian jego stężenia. Potwierdzeniem dla słuszności takiego podejścia jest opublikowanie danych z badania przeprowadzonego przez Cartera [34], które wskazują, że PSAV >0,35 ng/ml/rok u chorych ze stężeniem PSA <4 ng/ml poprzedzającym leczenie sugeruje obecność raka stercza będącego w dużym odsetku wyleczalnym. Powyższe stanowisko zostało m.in. zaakceptowane przez NCCN (*National Cancer Comprehensive Network*) w zaleceniach odnoszących się do zasad postępowania w przypadku podejrzenia raka stercza.

Podsumowując, niestety nadal jesteśmy jeszcze daleko od znalezienia idealnego narzędzia wskazującego, u których pacjentów należy bezzwłocznie wykonać biopsję stercza. Z tego też względu celowe w niedalekiej przyszłości będzie przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych uwzględniających w analizie statystycznej takie zmienne, jak wiek, PSADT, PSAV, a może także włączenie wybranych czynników molekularnych.

Chory po radykalnej prostataktomii – dylematy diagnostyczne

Celem leczenia operacyjnego jest usunięcie całego gruczołu krokowego, zwykle z pęcherzykami nasiennymi, co powinno doprowadzić również do usunięcia wszystkich komórek rakowych. Powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej wczesnym miernikiem efektywności RP jest pooperacyjna ocena stężenia PSA. Zazwyczaj pierwszego oznaczenia stężenia PSA dokonuje się po miesiącu od zabiegu chirurgicznego.

Należy podkreślić, że u znacznej liczby chorych może dojść do pozostawienia części niezmiennego nowotworowo fragmentu gruczołu krokowego, co może prowadzić do utrzymywania się stężenia PSA ponad przyjęty poziom odcięcia, ale w rzeczywistości nie oznacza to nawrotu procesu nowotworowego. Całkowicie odmienną klinicznie sytuacją, która może spowodować, że pooperacyjne stężenie PSA nie osiąga wartości 0 ng/ml, jest obecność komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego (R1). Ponadto zwiększone stężenie PSA nakazuje także podejrzewać, że mamy do czynienia z obecnością przerzutu odległego lub w układzie chłonnym. Z tego zestawienia wynika, że istnieje wiele przyczyn, które prowadzą do przekroczenia stężenia PSA traktowanego jako poziom odcięcia dla wznowy biochemicznej po RP. Podjęcie decyzji terapeutycznej w tej sytuacji dodatkowo komplikuje unikalna biologia raka stercza, wyrażająca się niekiedy w bardzo wolno przebiegającej progresji choroby. W takiej sytuacji podstawową kwestią jest próba odpowiedzi na pytania: czy mamy do czynienia ze wznową miejscową, której progresja będzie bardzo wolna/szybka, czy z przerzutem odległym będącym obecnie poza zdolnością detekcyjną metod diagnostycznych, a może tylko z obecnością *odprysku* niezmiennego nowotworowo gruczołu krokowego? W pierwszym przypadku należy zastanowić się nad zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej, w drugim nad leczeniem systemowym,

a w trzecim wręcz przeciwnie, pacjent powinien pozostać jedynie pod obserwacją.

Dokonania optymalnego wyboru terapii uzupełniającej leczenie operacyjne nie ułatwia jednak arbitralnie przyjęta definicja niepowodzenia biochemicznego. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Urologicznego wartość odcinająca niepowodzenie biochemiczne u chorych po RP została ustalona na poziomie 0,2 ng/ml [35]. Pomimo tego, przyjmowany w piśmiennictwie zakres wartości PSA określający próg niepowodzenia zawiera się pomiędzy 0,2 ng/ml a 0,6 ng/ml [36–40]. Wynika to m.in. z tego, że stężenie PSA przekraczające umownie przyjętą granicę 0,2 ng/ml nie zawsze oznacza obecność komórek nowotworowych w łożu pooperacyjnej, a z drugiej strony – mniejsze stężenie PSA nie gwarantuje, że ich nie ma [41]. Z tego też powodu wprowadzono czynniki ryzyka niepowodzenia po RP, na podstawie których jest podejmowana decyzja o zastosowaniu wczesnej uzupełniającej radioterapii. Należy nadmienić, że uzupełniająca radioterapia zmniejsza o ok. 50% niepowodzenie biochemiczne. Niestety, dotychczas nie udowodniono, aby wczesna pooperacyjna RT istotnie poprawiała przeżycia całkowite [42–44]. W związku z tym, rozważając zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uwzględnić ryzyko wystąpienia objawów ubocznych związanych z RT. To ostatnie może stanowić jedną z głównych przesłanek przemawiających za odroczeniem pooperacyjnej RT, a wdrożeniem jej jedynie u tych chorych, u których doszło już do niepowodzenia w czasie obserwacji po RP (ratująca RT). Radioterapia ratująca jest formą odroczonej pooperacyjnej RT, która jest stosowana jedynie u chorych z cechami niepowodzenia biochemicznego i/lub klinicznego. Należy jednak podkreślić, że efektywność ratującej RT jest niska i z tego względu stanowi znacznie gorszą opcję aniżeli wczesna uzupełniająca RT [45]. Prawdopodobnie złe wyniki ratującej RT mogą wynikać z obecności mikroognisk nowotworowych poza miejscem operowanym, które nie zostały wykryte za pomocą klasycznych narzędzi diagnostycznych. Przyczyn niskiej efektywności ratującej RT należy upatrywać przede wszystkim w tym, że wyrównany pomiar stężenia PSA po RP niejednokrotnie nie koresponduje z obecnością mikroognisk poza miejscem operowanym. Wdrożenie uzupełniającej RT winno wynikać z pozytywnej odpowiedzi na pytanie, czy mamy do czynienia jedynie z wysokim ryzykiem nawrotu miejscowego. Uzupełniająca RT nie ma natomiast zastosowania, gdy stwierdza się mikroprzerzuty poza miejscem operowanym lub obecność komórek rakowych w łożu pooperacyjnej oraz mikroprzerzuty. Niestety, narzędzia diagnostyczne mogące być pomocne w zdefiniowaniu źródła niepowodzenia biochemicznego są mało precyzyjne (niska czułość i swoistość). Rola najprostszego z badań, jakim jest badanie *per rectum* (DRE), w rozpoznawaniu wznowy miejscowej u chorych po RP jest bardzo ograniczona, a w przypadku braku obecności wznowy biochemicznej badanie to nie wnosi dodatkowych informacji [46]. Również przydatność badań obrazowych w definiowaniu wznowy miejscowej jest bardzo mała, nawet w sytuacji znacznego zwiększenia stężenia PSA ponad wartość 0,2 ng/ml. Pomimo stwierdzonej wznowy biochemicznej czułość i swoistość TRUS, badania scyntygraficznego kośćca, tomografii kom-

puterowej czy tomografii metodą rezonansu magnetycznego z użyciem cewek powierzchniowych i doodbytnicznych są ograniczone [47, 48]. Wiele kontrowersji wzbudza również celowość wykonywania biopsji zespolenia pęcherzowo-cewkowego. Badanie takie może przyczynić się do potwierdzenia podejrzenia o wznowę zmiany w badaniu DRE, TRUS czy KT [49], niemniej przydatność praktyczna tego badania jest kwestionowana ze względu na małą skuteczność diagnostyczną, a u chorych, u których nie stwierdzono wznowy biochemicznej, nie jest ono zalecane.

W związku z powyższym raport histopatologiczny po RP jest jednym z podstawowych źródeł, na podstawie którego podejmuje się decyzję co do wczesnej pooperacyjnej RT po RP. Poza dodatnim marginesem pooperacyjnym poszukuje się innych czynników histopatologicznych mogących wskazywać na znaczne ryzyko nawrotu miejscowego po RP. Zalicza się do nich przejście nacieku nowotworowego poza tzw. torebkę gruczołu krokowego (pT3A) lub naciekanie pęcherzyków nasiennych (pT3B). Ponadto do czynników ryzyka progresji biochemicznej oraz klinicznej raka stercza należy zakwalifikować wysoki stopień złośliwości komórkowej określonej wg klasyfikacji Gleasona. Do innej grupy parametrów określających ryzyko progresji po RP należy kinetyka zmian stężenia PSA po leczeniu operacyjnym. Należy podkreślić, że grupa pacjentów po RP jest grupą heterogenną, w której zawierają się chorzy obciążeni dużym ryzykiem przerzutów lub z już obecnymi mikroprzerzutami (mikrorozsiew). Z drugiej strony – grupa ta obejmuje podgrupę chorych, u których pomimo wystąpienia wznowy biochemicznej nie dojdzie do skrócenia czasu ich przeżycia. D'Amico i wsp. dokonali oceny przydatności kinetyki zmian stężeń PSA przed RP, które wystąpiły przed wykonaniem RP u 1095 chorych na raka stercza, dla oceny losów tych chorych po RP [33]. Autorzy wskazują, że u 28% pacjentów, u których szybkość przyrostu stężenia PSA (PSAV) była >2 ng/ml/rok, odnotowano 10-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu raka stercza aniżeli w grupie chorych z PSAV <2 ng/ml/rok. Co ciekawe, ryzyko to było praktycznie niezależne od innych parametrów klinicznych i patologicznych opisujących raka stercza. Zdaniem autorów stosowanie uzupełniającej RT w przypadku, kiedy wartość PSAV przekracza 2 ng/ml/rok, przynosi niewielki zysk ze względu na znaczne ryzyko rozsiewu choroby. Z tego powodu tacy chorzy (PSAV >2 ng/ml/rok) powinni stanowić w przyszłości grupę, w której należałoby rozważyć wdrożenie leczenia systemowego po RP.

Niezwykle istotne dla określenia roli czynników prognostycznych u chorych po RP i RT było kolejne badanie przeprowadzone przez D'Amico i wsp. [50]. Dokonano w nim wyodrębnienia parametrów klinicznych związanych z ryzykiem zgonu z powodu raka stercza w przypadku pojawienia się wznowy biochemicznej po radykalnym leczeniu. W tym celu analizie poddano 8669 chorych (po RP – 5918 chorych, po RT – 2751 chorych), dla których średni czas obserwacji wyniósł 7,1 roku po RT i 6,9 roku po RP. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej stwierdzono, że PSADT <3 mies. (stwierdzono u 12% w grupie leczonej operacyjnie i u 20% chorych leczonych napromienianiem) był niezależnym czynnikiem prognostycznym dla ryzyka wystąpienia zgonu z powodu raka stercza (HR=19,6, 95% CI 12,5–30,9). Z tego względu, zda-

niem autorów, u chorych ze wznową biochemiczną i z PSADT krótszym od 3 mies. wskazuje się na konieczność rozważenia leczenia systemowego. Ponadto, autorzy wskazują na potencjalną użyteczność PSADT w badaniach klinicznych jako bardzo wczesnego parametru mogącego zastąpić ocenę przeżyć swoistych dla raka stercza. Wprowadzenie tego parametru mogłoby spowodować znaczne skrócenie czasu oczekiwania na podsumowanie wyników badań klinicznych oceniających nowe terapie. Należy również podkreślić, że najważniejszą praktyczną przesłanką płynącą z tego badania jest to, że chorzy z krótkim PSADT winni stanowić grupę, w której należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej lub udział w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami systemowymi. Jest to o tyle ważne, że w tej grupie chorych prawdopodobna przyczyna niepowodzenia w leczeniu jest związana z obecnością mikroprzerzutów występujących jeszcze przed przeprowadzeniem radykalnego leczenia (radykalna prostatektomia czy radioterapia).

Również w badaniu przeprowadzonym przez Zhou i wsp. [51] oceniono przydatność PSADT jako czynnika prognostycznego dla losów chorych po RP i RT. Na podstawie obserwacji 1159 chorych na raka stercza (498 po RP, 661 po RT) czas podwojenia stężenia PSA krótszy od 3 mies. był związany z ryzykiem względnym zgonu z powodu raka stercza po RP wynoszącym 54,9 (16,7–180), a dla chorych po RT 12,8 (7–23,1).

Z kolei Tollefson z Mayo Clinic [52] dokonał analizy losów 1064 chorych po RP. Dla potrzeb analizy wyróżnił 3 podgrupy ryzyka progresji choroby:

- wysokiego, gdy PSADT było krótsze od 12 mies.,
- średniego, gdy PSADT zawierało się pomiędzy rokiem a 10 latami,
- niskiego, gdy PSADT było dłuższe od 10 lat.

Ryzyko względne wystąpienia przerzutów odległych oraz ryzyko zgonu spowodowane rakiem stercza dla grupy wysokiego i niskiego ryzyka wyniosło odpowiednio: 21,7 (8,0–58,6) oraz 6,8 (2,3–19,8). Autor wskazuje, że pacjenci z grupy wysokiego ryzyka w pierwszej kolejności winni być potencjalnymi kandydatami do terapii systemowych, natomiast chorych charakteryzujących się średnim ryzykiem (PSADT pomiędzy 12 a 120 mies.) powinno się kwalifikować do uzupełniającej RT, a należących do grupy niskiego ryzyka pozostawiać jedynie w obserwacji.

Freedland wraz ze swoim zespołem z Johns Hopkins, Baltimore [53] dokonał w grupie 5096 chorych po RP analizy zależności pomiędzy PSADT a ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu raka stercza. Na podstawie analizy statystycznej wyróżnił następujące grupy chorych i odpowiadające im ryzyko zgonu spowodowane rakiem stercza:

- chorzy z PSADT do 3 mies., u których względne ryzyko wystąpienia zgonu spowodowanego rakiem stercza wyniosło 27,48 (10,66–70,85),
- chorzy z PSADT zawierającym się w przedziale 3–8,9 mies., u których ryzyko zgonu wyniosło 8,76 (3,74–20,50),
- chorzy z PSADT zawierającym się w przedziale 9–14,9 mies. ryzyko wystąpienia zgonu wyniosło 2,44 (0,88–6,81).

W tym miejscu pojawia się pytanie, czy w grupie o wysokim ryzyku niepowodzenia zastosowanie wczesnej hormonoterapii może poprawić przeżycia? Niestety, choć dotychczasowe doświadczenia wskazują na taką potencjalną

możliwość, to toksyczność długotrwałej hormonoterapii niewątpliwie ten potencjalny zysk. Z tego względu zapewne przyszłe badania kliniczne z randomizacją ocenią wszelkie aspekty wczesnej hormonoterapii u chorych z wysokim ryzykiem progresji raka stercza.

Podsumowując, należy stwierdzić, że PSADT jest niezwykle przydatnym narzędziem służącym do definiowania podgrupy chorych po radykalnym leczeniu, którzy są obciążeni wysokim lub też – z drugiej strony – niskim ryzykiem progresji choroby.

Chorzy po radioterapii radykalnej

Pacjent po leczeniu napromienianiem stanowi szczególnie trudny diagnostycznie przypadek. Wynika to m.in. z tego, że w odróżnieniu od pacjenta po RP ma nadal zachowany gruczoł krokowy, który jest potencjalnym miejscem produkcji PSA. Z tego też powodu zawsze istnieje ryzyko, że jednorazowe oznaczenie stężenia PSA nie odzwierciedla w pełni efektu RT. Innym źródłem problemów diagnostycznych związanych z oznaczaniem stężenia PSA po RT jest fakt, że efekt biologiczny radioterapii rozciąga się poza dzień zakończenia terapii. Komórka nowotworowa poddana dawce terapeutycznej może żyć jeszcze długo, nawet wiele miesięcy, zanim wejdzie na drogę apoptozy i zostanie wyeliminowana z organizmu. W tym czasie może produkować PSA, co niewątpliwie utrudnia wiarygodną interpretację wyników po RT. Nadal nie ma wiarygodnych badań opisujących losy chorych po wystąpieniu progresji biochemicznej, a ponadto brak jest też zdefiniowanych ram czasowych, w obrębie których należałoby zastosować leczenie dodatkowe (leczenie hormonalne, cytotatyki). U chorych po radykalnej RT nadal przedmiotem dyskusji jest ustalenie wiarygodnej definicji niepowodzenia biochemicznego. Jest to o tyle ważne, że zdefiniowanie niepowodzenia biochemicznego niesie bardzo duże konsekwencje praktyczne, prowadząc do wdrożenia dodatkowego leczenia, nie wspominając o znaczeniu tej informacji dla komfortu psychicznego samego pacjenta. Należy zaznaczyć, że we wczesnym etapie wznowy biochemicznej nie występują zwykle objawy kliniczne. Kolejnym problemem, który pojawia się po RT, jest brak jednoznacznie zdefiniowanego punktu odcięcia (ang. *cut off point*) poziomu PSA lub innych parametrów predykcyjnych dla wystąpienia zgonu chorego z powodu raka stercza. Z tego też względu wielu badaczy dąży do zdefiniowania roli parametrów opisujących kinetykę zmian stężenia PSA.

Sartor [54] w analizie przeprowadzonej na podstawie obserwacji chorych po przebytej RT wykazał, że duża dynamika przyrostu stężenia PSA jest związana ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia przerzutu odległego aniżeli wystąpienia wznowy miejscowej. W grupie chorych charakteryzujących się dużą dynamiką przyrostu stężenia PSA odnotowano wystąpienie przerzutów odległych u 46% chorych, podczas gdy w grupie osób z niskim przyrostem stężenia PSA zaledwie u 8%.

Hanlon i wsp. dokonali analizy związku pomiędzy czasem podwojenia stężenia PSA (PSADT) obliczonym w trakcie obserwacji chorych po RT a wystąpieniem przerzutu odległego [55]. Obserwacji poddano 615 chorych napromienianych do dawki całkowitej 73 Gy, u których średnie stężenie PSA przed RT wynosiło 15,1 ng/ml (0,4–191,0). Podczas obserwacji wynoszącej średnio 64 mies. PSADT wyniósł ok. 17 mies.

(2–81). W trakcie badania u 186 chorych odnotowano niepowodzenie biochemiczne, u 40 wystąpiły przerzuty odległe, a 18 chorych zmarło z powodu raka stercza. Średni czas od niepowodzenia biochemicznego do wystąpienia przerzutu odległego w grupie chorych z PSADT <12 mies. wyniósł 26 mies. w grupie, w której PSADT zawierał się w przedziale 12–24 mies., czas ten wyniósł już 40 mies., a aż 69 mies. w podgrupie chorych, u których PSADT przekroczył 24 mies. Ponadto autorzy wskazują, że skojarzenie wartości prognostycznej PSADT z nadirem PSA po RT pozwala na zwiększenie siły predykcyjnej definiowania ryzyka przerzutu odległego.

W badaniu przeprowadzonym przez D'Amico i wsp. dokonano analizy niepowodzeń po leczeniu napromienianiem [56] w grupie 480 chorych w zaawansowaniu T1c, T2, u których średnie stężenie PSA przed leczeniem napromienianiem wyniosło 8 ng/ml (0,5–124,5). Po RT odnotowano 79 zgonów, z tego 30 (38%) było następstwem raka stercza. Średnia szybkość przyrostu stężenia PSA (PSAV) dla całej grupy chorych wyniosła 1,5 ng/ml/rok. Autorzy wskazali na to, że PSAV >2 ng/ml/rok wiązało się z wcześniejszym wystąpieniem wznowy biochemicznej oraz większym ryzykiem wystąpienia zgonu spowodowanego rakiem stercza. Spośród 30 chorych, u których wystąpił zgon z powodu raka, u 28 chorych odnotowano PSAV >2 ng/ml/rok (HZ=12, 95% CI 3–54). W podgrupie chorych o dużej dynamice przyrostu stężenia PSA (PSAV >2 ng/ml/rok) w porównaniu z grupą o małej dynamice (PSAV <2 ng/ml/rok) ryzyko wystąpienia niepowodzenia biochemicznego wyniosło odpowiednio 78 i 54%, a zgonu z powodu raka stercza 19 i 0%. Badanie to było o tyle istotne, że wykazało związek pomiędzy większym PSAV (>2 ng/ml/rok) przed rozpoczęciem leczenia a zwiększonym ryzykiem (12-krotnym) wystąpienia zgonu po zakończonej RT. Badanie to, w zestawieniu z innymi dotyczącymi radykalnej prostatektomii, wskazało także na uniwersalność parametru, jakim jest PSAV. Powstają wobec tego pytania, czy w tej podgrupie chorych nie zastosować RT skojarzonej z leczeniem hormonalnym, jak w przypadku chorych o dużym ryzyku progresji? Czy w tej grupie chorych nie stosować wyższych dawek RT wraz z RT układu chłonnego? Wyniki wielu opublikowanych w ostatnich latach badań klinicznych wraz ze szczególnie cytowanym RTOG 94-13 wskazują na celowość kojarzenia RT układu chłonnego miednicy i leczenia hormonalnego.

D'Amico i wsp. dokonali analizy także znaczenia PSADT u chorych po zakończonej samodzielnej RT lub RT skojarzonej z 6-miesięczną hormonoterapią [57] u 206 chorych w zaawansowaniu T1b–T2 i przy obecności jednego z wymienionych czynników ryzyka: PSA >10 ng/ml lub >6 w skali Gleasona lub T3. Ratujące leczenie hormonalne wdrażano, gdy PSA przekroczyło 10 ng/ml. W analizie wyróżniono 3 przedziały PSADT:

- PSADT <6 mies. – ryzyko względne zgonu z powodu raka stercza dla tej podgrupy wyniosło 4,9 (1,1–23,0),
- PSADT 6–12 mies. – ryzyko względne zgonu wyniosło 1,3 (0,3–6,3),
- PSADT >12 mies. – ryzyko względne =1, która to wartość stanowiła punkt odniesienia dla poprzednich podgrup.

Powyższe badanie wskazało na fakt, że PSADT jest jednym z istotnych parametrów opisujących agresywność choroby. Niezwykle ważnym wnioskiem przedstawionym przez badaczy jest to, że samoczynne zwiększenie stężenia PSA jest mniej istotnym parametrem opisującym ryzyko zgonu

z powodu raka stercza aniżeli PSADT. Do dodatkowych spostrzeżeń należy zaliczyć to, że w podgrupie chorych, u których odnotowano PSADT >12 mies., zastosowanie ratującego leczenia hormonalnego, gdy stężenie PSA przekroczyło 10 ng/ml, bardzo znacząco opóźniło wystąpienie zgonu z powodu raka stercza. Kolejny wniosek płynący z tego badania jest taki, że w grupie chorych z PSADT <6 mies. rokowanie jest na tyle złe, że należałoby dla niej zastosować nowe programy z chemioterapią.

Również badanie przeprowadzone przez Zelefsky'ego i wsp. [58] wskazuje na związek pomiędzy wynikami RT a czasem podwojenia stężenia PSA (PSADT) po zakończeniu RT. Autorzy poddali analizie 381 chorych leczonych napromienianiem. W analizowanej grupie 3-letnie ryzyko wystąpienia przerzutu odległego wynosiło w zależności od wartości PSADT odpowiednio:

- 49% przy PSADT <3 mies.,
- 41% przy PSADT 3–6 mies.,
- 20% przy PSADT 6–12 mies.,
- 7% przy PSADT >12 mies.

Co więcej, analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów wykazała, że PSADT w przedziale 0–3 mies. i w przedziale 3–6 mies. wykazują odpowiednio 7-krotne i 6,6-krotne większe ryzyko wystąpienia przerzutu odległego i zgonu w stosunku do chorych z PSADT >12 mies. W podsumowaniu autorzy wskazują, że u chorych, u których w trakcie obserwacji po RT PSADT jest krótszy od 6 mies., należałoby rozważyć leczenie systemowe.

King i wsp. [59] wnioskuje, że PSAV jest jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych dla ratującej RT u chorych po RP. Autorzy poddali analizie 81 chorych po RP, u których doszło do wystąpienia wznowy biochemicznej po leczeniu operacyjnym. Średni czas obserwacji dla całej grupy przekroczył 5 lat. Po zastosowaniu ratującej RT odnotowano 37 niepowodzeń. Aktualizowany 5-letni czas bez nawrotu biochemicznego po ratującej RT dla chorych z pooperacyjnym PSAV < lub =1 ng/ml/rok vs >1 ng/ml/rok wyniósł odpowiednio 59 vs 29%, $p=0,002$. W analizie wieloczynnikowej tylko pooperacyjny PSAV ($p=0,0036$), stężenie PSA sprzed RT < lub =1 ng/ml ($p=0,037$) i czas do wystąpienia nawrotu biochemicznego po RP >10 mies. ($p=0,012$) były istotnymi czynnikami związanymi z niepowodzeniem w leczeniu ratującym RT. Dla pozostałych zmiennych badanych pod kątem przydatności jako czynniki prognostyczne niepowodzenia po ratującej RT (RT układu chłonnego miednicy, terapia hormonalna czy dawka RT) wykazano natomiast jedynie trend bez uzyskania istotności statystycznej ($p\sim 0,06$). Szybkość zmiany wartości PSA okazała się najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w ratującej RT po RP. Z tego względu zdaniem autorów ten parametr winien stać się jednym z kluczowych w przypadku podejmowania decyzji terapeutycznych u chorych po wystąpieniu wznowy po RP.

Podsumowanie

Wprowadzenie oznaczenia stężenia PSA do praktyki klinicznej przyczyniło się m.in. do wykrywania raka stercza przy mniejszych stężeniach PSA niż w poprzednich dekadach. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że PSADT jest bardzo obiecującym parametrem mogącym odgrywać

rolę czynnika predykcyjnego u chorych na raka stercza. Mimo wielu dowodów przemawiających za włączeniem oznaczenia kinetyki PSA (PSADT i PSAV) do diagnostyki raka stercza, nadal występuje wiele problemów związanych z obecnością wahań stężenia PSA bez związku z rakiem stercza, które mogą być źródłem błędów w obliczeniu PSADT, braku konsensusu co do optymalnej liczby pomiarów niezbędnych do wyznaczenia PSADT i co do optymalnego przedziału czasowego pomiędzy oznaczeniami PSA i wreszcie braku przyjętej powszechnie wartości odcinającej PSADT.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu badań oceniających kinetykę zmian stężenia PSA można stwierdzić jednak, że:

1. U pacjentów przed pierwotnym leczeniem dynamika przyrostu stężenia PSA w stosunku do diagnostyki opartej na jednorazowym pomiarze stężenia PSA umożliwiła wcześniejszą diagnozę raka stercza, sięgającą nawet wielu lat [30]. Z tego też względu uzasadnione wydaje się włączenie do algorytmu decyzyjnego, poza jednorazowym określeniem stężenia PSA, również kinetyki zmian tego stężenia.
2. U pacjentów po radykalnej prostatektomii PSADT może stanowić bardzo wczesny parametr oceniający wyniki terapii i mogący potencjalnie zastąpić ocenę przeżyć swoistych, zwłaszcza w badaniach klinicznych [50]. Najważniejszą praktyczną przesłanką jest to, że chorzy z krótkim PSADT powinni stanowić grupę, w której należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zastosowanie PSADT pozwala wyodrębnić podgrupy ryzyka wystąpienia przerzutów odległych oraz zgonu [52, 53], co z kolei może skutkować zastosowaniem odmiennej strategii dalszego postępowania terapeutycznego.
3. U pacjentów po radykalnej radioterapii skojarzenie PSADT z nadirem PSA po RT pozwala na zwiększenie siły predykcyjnej w definiowaniu przerzutu odległego [54]. Wykazano też związek [56] pomiędzy większym PSAV (>2 ng/ml/rok) przed rozpoczęciem leczenia a zwiększonym ryzykiem (12-krotnym) wystąpienia zgonu po zakończonej radioterapii. Udowodniono również [57], że PSADT jest jednym z istotnych parametrów opisujących agresywność choroby. Samodzielne zwiększenie stężenia PSA jest mniej istotnym parametrem opisującym ryzyko zgonu z powodu raka stercza aniżeli PSADT. Oczywiście, ostatecznej odpowiedzi udzielić mogą tylko badania z randomizacją, które pozwolą nie tylko na jednoznaczny ocenę przydatności oceny kinetyki zmian stężenia PSA, ale również na określenie wartości odcinającej (*ang. cut-off level*).

Piśmiennictwo

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; 160: 299-315.
4. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-107.

5. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
6. Milecki P, Stryczyńska G, Nawrocki S. Radioterapia konformalna 3-D: stan obecny i perspektywy. *Współcz Onkol* 2000; 1: 30-2.
7. Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P i wsp. Brachyterapia HDR w leczeniu raka prostaty. *Urol Pol* 2007, w druku.
8. Yang FE, Chen GT, Ray P, et al. The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 1009-17.
9. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 111-7.
10. Underwood W 3rd, Jackson J, Wei JT, Dunn R, Baker E, Demonner S, Wood DP. Radical treatment trends in localized/regional prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 538-45.
11. Herr HW. Quality of life in prostate cancer patients. *Ca Cancer J Clin* 1997; 47: 207-17.
12. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150 (2 Pt 1): 379-85.
13. Coffey DS. Prostate cancer. An overview of an increasing dilemma. *Cancer* 1993; 71 (3 Suppl.): 880-6.
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer: a population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1: 799-803.
15. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1977; 277: 467-71.
16. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-8.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. *Urology* 1996; 47: 538-47.
18. Roach M 3RD, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 617-27.
19. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766-71.
20. Mattfeldt T, Kestler HA, Hautmann R, Gottfried HW. Prediction of prostatic cancer progression after radical prostatectomy using artificial neural networks: a feasibility study. *BJU Int* 1999; 84: 316-23.
21. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-24.
22. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis. *CMAJ* 1998; 159: 1368-72.
23. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from US prostate incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 981-90.
24. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.
25. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1132-7.
26. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152: 1163-7.
27. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ. Simple graphic method for estimation of prostate-specific antigen doubling time. *Urology* 2006; 67: 408-9.
28. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-20.
29. Berger AP, Deibl M, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Klocker H, Bartsch G, Horninger W. Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk. *Prostate* 2005; 64: 240-5.
30. Whittemore AS, Cirillo PM, Feldman D, Cohn BA. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. *J Urol* 2005; 174: 872-6.
31. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167: 1664-69.
32. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, et al. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful waiting observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 615-20.
33. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125-35.
34. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1521-7.
35. Aus G, Abbou CC, Heidenreich A, Schmid HP, et al. Guidelines on prostate cancer. Tłumaczenie polskie: Zasady postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2004; 58: 1-84.
36. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 165: 1146-51.
37. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-42.
38. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, et al. Post-treatment PSA < or = 0.2 ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999; 54: 968-71.
39. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167 (2 Pt 1): 528-34.
40. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90: 162-73.
41. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ, et al. Benign prostatic glands in the surgical margin in radical prostatectomies. *J Urol* 1998; 159: 1147.
42. Hagan M, Zlotecki R, Medina C, Tercilla O, Rivera I, Wajzman Z. Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for postprostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 329-40.
43. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, Pisansky TM, Alexander EE, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol* 2000; 163: 1178-82.
44. Vargas C, Kestin LL, Weed DW, Krauss D, Vicini FA, Martinez AA. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 714-24.
45. Jani AB, Kao J. Postprostatectomy adjuvant versus salvage radiotherapy: a complication-adjusted number-needed-to-treat analysis. *Cancer* 2005; 103: 1833-42.
46. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-7.
47. Johnstone PA, Tarman GJ, Riffeburgh R, et al. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patient. *Urol Oncol* 1997; 3: 108-13.
48. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231: 379-85.
49. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, et al. Biopsy of the vesico-urethral anastomosis after radical prostatectomy: when and how. *Eur Urol* 2002; 1 Suppl.: 89-95.

50. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 1376-83.
51. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation oncology. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6992-8.
52. Tollefson MK, Slezak JM, Leibovich BC, Zincke H, Blute ML. Stratification of patient risk based on prostate-specific antigen doubling time after radical retropubic prostatectomy. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 422-7.
53. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294: 433-9.
54. Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, McLaughlin PW, Sandler HM. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 941-7.
55. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 297-303.
56. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005; 294: 440-7.
57. D'Amico AV, Kantoff P, Loffredo M, Renshaw AA, Loffredo B, Chen MH. Predictors of mortality after prostate-specific antigen failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 656-60.
58. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, Leibel SA, Venkatraman ES. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 826-31.
59. King CR, Presti JC, Brooks JD, Gill H, Spiotto MT. Postoperative prostate-specific antigen velocity independently predicts for failure of salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1472-7.

Adres do korespondencji

dr **Piotr Milecki**
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań