

سرطان البروستاتا

Prostate Cancer

ايريك ك. هانسن وماك روتش الثالث

نقاط هامة

- سرطان البروستاتا هو السرطان غير الجلدي الأول عند الرجال (٢٣٤٠٠٠ حالة مقدره في الولايات المتحدة في ٢٠٠٦) ويقدر أنه رقم ٣ من أسباب وفيات السرطان (٢٧٣٥٠ حالة وفاة في ٢٠٠٦) بعد سرطان الرئة (٩٠٣٣٠ حالة وفاة) وسرطان القولون والمستقيم (٢٧٨٧٠ حالة وفاة).
- السن المتوسط للتشخيص كان سابقا ٧٢ سنة ولكن مع زيادة المسح يتم تشخيص رجال أصغر بشكل أكثر.
- بسبب التاريخ الطبيعي الطويل قد لا يستفيد العديد من الرجال من العلاج إذا كانت الحياة المتوقعة لهم قصيرة (٥ - ١٠ سنوات) وإذا كان عندهم ورم مبكر المرحلة ومنخفض الدرجة.
- توصيات المسح من ACS تتضمن الفحص السنوي للعامل الخاص بالبروستاتا وفحص المستقيم بالأصبع.
- خطر إيجاد سرطان البروستاتا مع أخذ العينة يكون متعلقا بمستوى العامل الخاص بالبروستاتا: ٥ - ٢٥٪ بالنسبة للعامل الأقل من ٤ و ١٥ - ٢٥٪ بالنسبة للعامل من ٤ - ١٠ و ٥٠ - ٦٧٪ بالنسبة للعامل الأكبر من ١٠. وبالنسبة للعامل الأقل من ٤ يكون قانون الإبهام خطر لتسجيل جليسون ٧ - ١٠ سرطان البروستاتا يكون ضعف مستوى العامل الخاص بالبروستاتا.
- غدة البروستاتا تتكون من منطقة طرفية (٧٠٪ من البروستاتا الغدية وموقع جميع الأورام تقريبا) والمنطقة المركزية (٢٥٪ من البروستاتا الغدية) والمنطقة الانتقالية (تحيط بقناة مجرى البول وهي موقع التضخم الحميد للبروستاتا) والسدى الليفى العضلي الأمامي.

• ٥٠ - ٨٠٪ من الأورام تتضمن قمة البروستاتا و ٨٥٪ من المرضى يكون عندهم أورام متعددة البؤر في البروستاتا.

• عند القمة: الكبسولة غير محددة جيدا والانتشار خارج الكبسولة يكون من الصعب التعرف عليه.
• الانتشار خارج الكبسولة يكون أكثر شيوعا في الجزء الخلفي الخارجي من البروستاتا (المصاحب بالمناطق المخترقة بالأعصاب).

• أكثر من ٩٠٪ من سرطانات البروستاتا تكون عبارة عن سرطانة غدية.
• رقم جليسون يمثل مجموع الأنماط الصغرى والكبرى (يتراوح بين عدم التنظيم الطفيف = ١ حتى الورم الكشمي = ٥).

• التصريف الليمفاوي يكون أوليا إلى العقد الحرقفية الداخلية والخارجية والعقد التي أمام الفقرات العجزية ولكن المرض قد ينتشر أيضاً إلى العقد التي حول المستقيم والحرقفية المشتركة والتي بجوار الأورطى.
• عوامل التشخيص المستخدمة كثيرا هي رقم جليسون والمرحلة الإكلينيكية والعامل الخاص بالبروستاتا قبل العلاج.

• العديد من تخطيطات الخطورة موجودة وهي تتنبأ بالنتائج المختلفة وهي تستخدم للمساعدة في قرارات العلاج. وكل واحد منها له مزاياه وعيوبه. انظر الجدول بالأسفل.

• العامل الخاص بالبروستاتا الأكبر من ٢ نانو جرام / مل في العام الذي قبل الاستئصال الجذري للبروستاتا أو ششخ خارجي الحزمة قد يكون مصاحبا لزيادة في خطر الوفاة من سرطان البروستاتا (D'Amico, NEJM 2004; D'Amico, IAMA 2005).

إجراءات التشخيص

Work up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي (متضمنا رقم تسجيل الأعراض للجنة الأمريكية للمسالك البولية ووظيفة الانتصاب القاعدية وألم العظام وفحص المستقيم بالأصابع).
- الأبحاث المعملية: العامل الخاص بالبروستاتا - التستوستيرون - صورة دم - وظائف كبد.
- أخذ عينة بإرشاد الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم من أجل التشخيص الباثولوجي (يوصى بأكثر من ٨ تسجيلات منفصلة وأعلى رقم جليسون يتم استخدامه).

- مسح العظام والأشعة المقطعية على الحوض أو أشعة الرنين المغناطيسي عادة يتم طلبها بالنسبة للمراحل T3-4 أو رقم جليسون الأكبر من ٨ أو العامل الخاص بالبروستاتا الأكبر من ٢٠.
- المنظار الطيفي يبين انخفاض السترات وزيادة الكولين مع سرطان البروستاتا ولكن دوره في العلاج الروتيني لم تتم دراسته حتى الآن.
- الفحص الومضاني للبروستاتا له حساسية محدودة (٦٠ - ٧٠٪) ولكن قد يكون مفيدا من أجل تصنيف المرض مرتفع الخطورة والعقد و/ أو مواقع الانتكاسة.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

- TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.
- TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.
- T1: الورم غير ظاهر إكلينيكيًا أو محسوس أو ظاهر في الأشعة.
- T1a: الورم مكتشف بالصدفة هستولوجيا في ٥٪ أو أقل من النسيج المتأصل.
- T1b: الورم مكتشف بالصدفة هستولوجيا في أكثر من ٥٪ من النسيج المتأصل.
- T1c: الورم متعرف عليه عن طريق عينة الإبرة النخيفة (مثلا بسبب ارتفاع العامل الخاص بالبروستاتا).
- T2: الورم محدود في البروستاتا.
- T2a: الورم يتضمن نصف فص واحد أو أقل.
- T2b: الورم يتضمن أكثر من نصف فص واحد ولكن ليس في الفصين.
- T2c: الورم يتضمن الفصين.
- T3: الورم يمتد خلال كبسولة البروستاتا.
- T3a: الورم يمتد خارج الكبسولة (على جانب واحد أو على الجانبين).
- T3b: الورم يمتد إلى الحويصلات المنوية.
- T4: الورم مثبت أو يمتد إلى تركيبات أخرى غير الحويصلات المنوية: عنق المثانة - العضلة العاصرة الخارجية - المستقيم - العضلة الرافعة - جدار الحوض.

العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes

NX: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة يمكن تقييمه.

NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

الانتشار البعيد

MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.

MO: لا يوجد انتشار بعيد.

M1: وجود انتشار بعيد.

M1a: إلى العقد الليمفاوية التي في غير المنطقة.

M1b: العظام.

M1c: إلى مناطق أخرى مع أو بدون ورم في العظام.

الدرجة

GX: الدرجة لا يمكن تقييمها.

G1: ورم متميز جيدا.

G2: ورم متميز بشكل متوسط.

G3-4: ورم متميز بشكل ضعيف / غير متميز.

مجموعات المراحل Stage grouping

T1aNOMO G1 :I

T1aNOMO G2-4 - T1-2NOMO any G :II

T3N OMO any G :III

T4 NOMO; any TN1MO - any T any N M1 :IV

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية للسرطان (AJCC) - شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة

هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية للسرطان - الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر

فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

مخططات تصنيف الخطورة

١٠-٥ سنوات من المقاومة الخالية من تقدم المرض بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة.	مجموعات داميكو و م.د. أندرسون تتنبأ بالمقاومة نوعية السبب والمقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض
-٨٥-٩٠٪ / -٨٠-٨٥٪ ~٧٠٪ / ٦٥٪ -٤٠٪ / ٣٥٪	منخفضة: T1-2a GS ≤ 6 & PSA ≤ 10 وسيط: T2b (م.د. أندرسون T2b-T2c) & GS ٠١ / ٧ و / أو الأنثجين النوعي للبروستاتا ١٠-٢٠. خطورة منخفضة / وسيطة. ≥ ٥٠٪ + خزعات؛ خطورة عالية / وسيطة < ٥٠٪ + خزعات عالية: T2c ≤ (م.د. أندرسون T3-4 أو GS 8-10 أو PSA > 20.
	مجموعات خطورة سلون / كاترينج / سيائل التذكاري - تتنبأ بالمقاومة الخالية من تقدم المرض منخفضة: T1-T2b GS ≤ 6 & الأنثجين النوعي للبروستاتا 10 ≤ وسيط: T2c ≤ أو GS 7-10 أو PSA > 10 (عامل خطورة وسيط) عالية: ٢-٣ عوامل خطورة وسيطة
	مجموعات خطورة جبل سيناء: منخفضة: T1-2a GS ≤ 6 & PSA ≤ 10 متوسطة: T2c ≥ أو GS 7 أو PSA 10-20 عالية: ٢-٣ عوامل خطورة وسيطة أو T2c ≥ أو GS 8-10 أو الأنثجين النوعي للبروستاتا > 20.
١٠ سنوات - من المقاومة الخاصة بالسبب	خطورة RTOG تحليل ميتا تتنبأ بالمقاومة الكلية والمقاومة نوعية السبب I: T1-2 & GS ≤ 6 (منخفضة) II: T1-2 & GS 7 أو T3 أو NI مع GS ≤ 6 (متوسطة) III: T1-2 & GS 8-10 أو T3 أو NI مع GS 7 (عالية) IV: T3 أو NI مع GS 8-10 (عالية جداً)

بارتين نوموجرام: يتنبأ بالمرحلة المراضة (العضو واضح، الامتداد خارج المحفظي، اختراق التجويف المنوي، أو إصابة العقد الليمفاوية) حسب المرحلة T، GS، و PSA قبل علاجي.

صيغ روش تتنبأ بالمرحلة المراضة حسب بيانات بارتين الأصلية

الامتداد خارج المحفظي = $3/2 \times$ الأنتيجين النوعي للبروستاتا (GS-3) $\times 10 +$

تضمين التجويف المنوي = $PSA + 10 \times (GS-6)$

تضمين العقد الليمفاوية = $PSA \times 2/3 + 10 \times (GS-6)$

نظام نوموجرام كاتان مبرمج بالكمبيوتر ويتنبأ بانتكاسة الأنتيجين النوعي للبروستاتا، لكن بعضها يتنبأ أيضاً بالمقاومة الخالية من تقدم المرض (حسب الفشل الحيوي الكيماوي والإكلينيكي) وكذلك نسبة وفيات سرطان البروستاتا الخاصة بعد استئصال البروستاتا الجذري، العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد، أو المعالجة الكَثِيَّة.

توصيات العلاج Treatment Recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
منخفضة الخطورة	<p>بالنسبة لتوقع الحياة أقل من ١٠ سنوات.</p> <p>تدبير عملية التوقع أو العلاج الإشعاعي الصرف (العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد، العلاج الإشعاعي معدل الشدة، أو المعالجة الكَثِيَّة).</p> <p>بالنسبة لتوقع الحياة عشر سنوات أو أكثر.</p> <p>العلاج الإشعاعي وحده (العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد، العلاج الإشعاعي معدل الشدة، أو المعالجة الكَثِيَّة)، أو استئصال البروستاتا الجذري (RP) + استئصال العقد الليمفاوية بالحوض، أو تدبير عملية التوقع.</p> <p>في حالة استئصال البروستاتا الجذري + الهوامش ← عملية استئصال بروتستاتا جذري لاحقة (يفضل ذلك) أو تدبير عملية التوقع.</p>

<p>بالنسبة لتوقع الحياة أكبر من ١٠ سنوات.</p> <p>تدبير عملية التوقع أو علاج إشعاعي صرف + علاج هرموني (HT) قصير الأجل.</p> <p>بالنسبة لتوقع الحياة أكبر من أو يساوي ١٠ سنوات،</p> <p>العلاج الإشعاعي + العلاج الهرموني قصير الأجل (٤-٦ أشهر). (وهو المفضل)، جرعة عالية من العلاج الإشعاعي وحده، أو استئصال البروستاتا الجذري مع أو بدون استئصال العقد الليمفاوية بالحوض. العلاج الإشعاعي قد يكون العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد، أو العلاج الإشعاعي معدل الشدة مع أو بدون المعالجة الكَثِيبَة اللاحق. يؤخذ في الاعتبار العلاج الإشعاعي للحوض ككل.</p> <p>في حالة استئصال البروستاتا الجذري + الهوامش ← علاج إشعاعي لاحق + علاج هرموني قصير المدى (وهو المفضل) أو تدبير عملية التوقع. في حالة استئصال البروستاتا الجذري مع الغدد الليمفاوية ← تعويض الأندروجين مع أو بدون علاج إشعاعي أو تدبير عملية التوقع.</p>	متوسط الخطورة
<p>العلاج الإشعاعي (العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد، أو العلاج الإشعاعي معدل الشدة مع أو بدون جرعة لاحقة من المعالجة الكَثِيبَة) + علاج هرموني طويل الأجل (عامين أو أكثر). (يؤخذ في الاعتبار العلاج الإشعاعي للحوض ككل).</p>	عالية الخطورة
<p>العلاج الإشعاعي (العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد، أو العلاج الإشعاعي معدل الشدة مع أو بدون علاج إشعاعي للعقد الليمفاوية إلى جانب الأورطي) بالإضافة إلى العلاج الهرموني طويل الأجل (عامين أو أكثر) أو تعويض الأندروجين وحده.</p>	حالة تضخم العقد الليمفاوية

تعويض الأندروجين مع أو بدون العلاج الإشعاعي التحفظي مع أو بدون ثنائي فوسفونات. بالنسبة لداء الارتداد الهرموني، دوسيتاكسل + بردينزون أو مشابهات الاستراموستين. في حالات البقاء مقابل ميتوزانترين + بردينزون.	في حالة التبذر السرطاني
في حالة استمرار وجود الورم الموضعي أو الخطورة العالية من استمرار بقايا المرض يكون العلاج استئصال البروستاتا الجذري مع أو بدون العلاج الهرموني. في حالة عدم وجود أدلة على وجود بقايا مرض موضعي أو خطورة عالية لحدوث تبذر سرطاني يكون العلاج الهرموني أو الملاحظة مع أو بدون العلاج الإشعاعي.	ما يتبقى من المرض أو الارتداد بعد عملية استئصال البروستاتا الجذري
في حالة أخذ خزعة ومع عدم وجود دليل (أو خطورة منخفضة) للارتداد السرطاني، تجرى جراحة أو المعالجة الكئيبة. في حالة التبذر السرطاني أو عدم الترشيح للعلاج الموضعي؛ يكون العلاج هو تعويض الأندروجين أو الملاحظة.	ما تبقي من المرض أو الارتداد بعد العلاج الإشعاعي

الدراسات

Studies

الانتظار والمراقبة (WW)

- التجربة السويدية (NE/M 2002, 2005): تعرض ٦٩٥ مريضاً T1b-T2 بشكل عشوائي إلى عملية الانتظار والمراقبة لمقارنتها بعملية استئصال البروستاتا الجري. قام استئصال البروستاتا الجذري بتحسين ١٠ سنوات من المقاومة نوعية السبب (من ٨٥٪ إلى ٩٠٪، $p = ٠,٠١$)، قلل الانتشار البعيد (من ١٥٪ إلى ٢٥٪، $p = ٠,٠٠٤$)، والتقدم الموضعي (من ٤٤٪ إلى ١٩٪، p أقل من ٠,٠٠١) ورفع as (من ٦٨ إلى ٧٣٪، $p = ٠,٠٤$). عند التحليل لمجموعة فرعية، كانت وفيات ١٠ سنوات من سرطان البروستاتا هي الأعلى بين رجال أقل من ٦٥ عاماً مع الانتظار والمراقبة (١٩٪) مقارنة برجال أكبر من ٦٥ عاماً عولجوا باستئصال جزري للبروستاتا (٩-١٢٪).
- دراسة كلوتز (2004): دراسة المرحلة II ٢٩٩ مريضاً بخطورة منخفضة أو متوسطة للمرض (إذا كانوا أكبر من ٧٠ عاماً) عولجوا بمراقبة نشطة مع تأخر تدخل PSA DT أكبر من أو يساوي عامين أو تقدم المرحلة أو إعادة أخذ عينة. ٨ سنوات من المقاومة نوعية السبب والمقاومة الكلية كانت ٩٩٪ و ٨٥٪ على التوالي.

جرعة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة

• كوبان (2003): تحليل عدة معاهد على ٤٨٣٩ مريضاً T1b-2NO عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده. أكبر خطورة للفشل كانت ١, ٥-٣, ٥ عاماً بعد العلاج. الجرعات أكبر من ٧٢ جراي قللت فشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا في مجموعات الخطورة المتوسطة والعالية، وليس المجموعة منخفضة الخطورة. عند ١٠ سنوات، ثلث مرضى المجموعة المنخفضة الخطورة حدث عندهم فشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا. ٤٠-٦٠٪ من مرضى المجموعة المتوسطة الخطورة حدث عندهم فشل عند ٨ سنوات بالرغم من الجرعة الأكبر من ٧٢ جراي. ٥ سنوات من المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض مشابهة للنتائج المجمعة بعد استئصال البروستاتا الجذري بجرعات أكبر من ٧٢ جراي.

• دراسة ثيمس (٢٠٠٣): تحليل عدة معاهد على ٤٨٣٩ مريضاً T1b-2NO عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده مقارنة قدرة ١٠٢ تعريف للفشل البيوكيماوي بالفشل الإكلينيكي التنبؤي. تعريف أسترا كان له مقدار حساسية ٠, ٦١، وتخصص ٠, ٨. أفضل التعريفات كان الأنتيجين النوعي للبروستاتا ≤ نادر مطلق + ٢ نانو جرام/مل، الأنتيجين النوعي للبروستاتا ≤ نادر حالي + ٢-٣ نانو جرام/مل، وزيادتين رجعتين كل منهما ≤ ٠, ٥ نانو جرام/مل (حساسية ٠, ٦٦-٠, ٧٥٪، نوعية ٠, ٨٢-٠, ٨٧٪). أسوأ التعريفات كان الأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ٠, ٢ أو ٠, ٥ (حساسية ٠, ٩-٠, ٩١، نوعية ٠, ٠٩-٠, ٢٦٪). الطرق الرجعية تقلل من قيمة المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض أثناء العلاج أو بعده بخمس سنوات.

• دراسة بولاك (JCO 2000): تعرض ٣٠١ مريض T1-3NO بشكل عشوائي إلى ٧٠ جراي ضد ٧٨ جراي من العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة (جرعة مركزية). بدأ العلاج الإشعاعي بصندوق المجال ٤ بجرعة ٤٦ جراي إلى اختزال حجم المجال نحو ٧٠ جراي بالمجموعة، وجرعة لاحقة تأكيدية في مجموعة ٧٨ جراي. ٧٨ جراي حسنت تحرر ٦ سنوات للفشل الإكلينيكي و/أو البيوكيماوي لمرضى سبق علاجهم بواسطة الأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ١٠ (٤٣ إلى ٦٢٪) وليس مع مرضى الأنتيجين النوعي للبروستاتا أقل من ١٠ (١٢ إلى ٢٠٪). لم يكن هناك فارق في as وكانت السمية الشرجية هي الأعلى مع جرعة ٧٨ جراي (١٢ إلى ٢٦٪) ولكن قل النزيف إذا كان أقل من ٢٥٪ من المستقيم تلقى جرعة أكبر من ٧٨ جراي.

• زايتمان (JAMA 2005): عولج ٣٩٣ مريضاً بالانتيجين النوعي للبروستاتا T1b-T2b & أصغر ١٥ بفوتانات ٤, ٥٠ جراي على البروستاتا والحوصلات المنوية مع الهوامش وتعرضوا بشكل عشوائي لجرعة

بروتونية لاحقة للبروستاتا والهوامش بجرعة ٨, ١٩ جراي E (جرعة كلية ٢, ٧٠ جراي E) أو ٨, ٢٨ جراي E (جرعة كلية ٢, ٧٩ جراي E). متوسط فترة المتابعة = ٥, ٥ سنوات. متوسط الأنتيجين النوعي للبروستاتا = ٦ سنوات، ٥٨٪ مريض منخفض الخطورة، ٣٣٪ من المرضى متوسطي الخطورة، ٨٪ عالية الخطورة، لم يتلقَ أي مريض العلاج الهرموني. معدلات ٥ سنوات تحرر من الفشل البيوكيماوي كانت أعلى مع ٢, ٧٩ جراي E. في كلٍّ من مجموعة المرضى منخفضة الخطورة (٦٠٪ ضد ٨١٪) ومرضى المجموعة المتوسطة الخطورة (٦٣٪ ضد ٨١٪). لا فارق في as (٩٦٪-٩٧٪) أو التدرج أكبر من أو يساوي ٣ من السمية للجهاز التناسلي البولي/الجهاز الهضمي الحادة.

• ساثيا (JCO 2005): تعرض بشكل عشوائي ١٠٤ مرضى في المرحلة T2-3NO (أجريت لهم عملية

استئصال الغدد الليمفاوية في الحوض) إلى EBRT = ٦٦/٢ جراي ضد زرع Ir-192.

٣٥ جراي (فوق يومين) ← العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة = ٢/٤٠ جراي بعد أسبوعين. العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة غطى البروستاتا والحويصلات المنوية وهامش ٢ سم، ولكن لم يكن هناك تخطيط أشعة مقطعية. حسن زرع Ir-192 عامين المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض (٢٩-٦١٪). من ٨٧ مريضاً أخذت منهم جرعة بعد العلاج الإشعاعي، قلل Ir-192 معدل الجرعة (من ٥١ إلى ٢٤٪). ولم يحدث فارق في ٥ سنوات من مقاومة المرض الكلية (٩٢-٩٤٪).

العلاج الإشعاعي + العلاج الهرموني قصير الأجل

• RTOG 8610 (بايل بيتش، IJROBP 2001): تعرض بشكل عشوائي ٤٥٦ مريضاً بورم محسوس (< ٢٥ سم) T2-4NO إلى علاج إشعاعي مع أو بدون العلاج الهرموني (جوزرلين وإيلوتامين) لمدة شهرين قبل وأثناء العلاج الإشعاعي. العلاج الإشعاعي كان ٤٤-٤٦ جراي للحوض كله (WP) ← جرعة لاحقة للبروستاتا نحو ٦٠-٧٠ جراي. حسن العلاج الهرموني ٨ سنوات من المقاومة الخالية من المرض (٢٣ إلى ٣١٪) وقلل الانتشار البعيد (٤٥ إلى ٣٤٪). لم تفرق المقاومة الكلية بين كل المرضى. ولكنه تحسن في مرض GS ٢-٦ (٥٢ إلى ٧٠٪).

• RTOG 9413 (روش، Jco 2003): تعرض ١٣٢٣ مريضاً بالأنتيجين النوعي للبروستاتا > ١٠٠ مع خطورة إصابة العقد الليمفاوية < ١٥٪ (بصيغة روش) بشكل عشوائي إلى واحد من ٣ أذرع مقارنة علاج الحوض كله بالإشعاع إلى العلاج الإشعاعي للبروستاتا فقط (PO) والعلاج المحدث اللاحق والعلاج الهرموني المتزامن (N & CHT) إلى العلاج الهرموني المصاحب (AHT). العلاج الإشعاعي لكل الحوض كان ٤, ٥٠ جراي، جرعة العلاج الإشعاعي للبروستاتا كانت ٢, ٧٠ جراي العلاج الهرموني كان جوزرلين أو ليوبروليد، وفلوتاميد.

N & CHT كان 2rna قبل و 2rna أثناء العلاج الإشعاعي و AHT كان 4rna بعد العلاج الإشعاعي (2rna، bia لصالح AHT لأن المقاومة الخالية من المرض تم تحديدها من وقت التجريب العشوائي). الأنتيجين النوعي للبروستاتا المتوسط قبل العلاج كان ٢٣. WP-RT حسّن ٤ سنوات من المقاومة الخالية من تقدم المرض ضد PO-RT ككل (٤٠ إلى ٥٦٪) والعلاج الإشعاعي لكل الحوض + N & CHT حسّن المقاومة الخالية من تقدم المرض (٦١٪) ضد الثلاثة أذرع الأخرى (٤٥-٤٩٪). تقترح النتائج أنه عند استخدام العلاج الإشعاعي لكل الحوض، حسن N & CHT من المقاومة الخالية من تقدم المرض ضد AHT. وبالمقابل، عند استخدام العلاج الإشعاعي للبروستاتا، لم يكن هناك اعتماد متتابع لتوقيت العلاج الهرموني. لم يكن هناك فارق في ٤ سنوات من مقاومة المرض.

• داميكو (IAMA, 2004): عشوائياً تعرض ٢٦٠ مريضاً T1b-T2b / الأنتيجين النوعي للبروستاتا ١٠-٤٠ جراي، ٧-١٠ أو مرض الأنتيجين النوعي للبروستاتا منخفض أو GS مع امتداد خارج المحفظي أو اختراق الحويصلة المنوية على MRI إلى 3D CRT وحده أو العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد+ علاج هرموني = 2rna قبل وأثناء وبعد العلاج الإشعاعي (كلي = ٦ ma)، العلاج الإشعاعي كان ٤٥ جراي على البروستاتا والحويصلات المنوية وهامش ١,٥ سم ← ثم جرعة لاحقة على البروستاتا وهامش ١,٥ سم = ٧٠ جراي جرعة مركزية متناظرة. العلاج الهرموني كان ليوبرولين أو جوزرلين وفلوتاميد، ٢٤٪ من المرض كان له GS أقل منه ٦ والأنتيجين النوعي للبروستاتا = ١٠-٢٠ وحوالي ١٥٪ كان لهم GS = ٨-١٠، إضافة العلاج الهرموني تحسّن ٥ سنوات من المقاومة الكلية (من ٧٨ إلى ٨٨٪)، والمقاومة نوعية السبب والبقاء الحر من العلاج الهرموني (من ٥٧٪ إلى ٨٢٪).

• لافيردير (J-ural 2004): قرر دراستين تامتين بشكل عشوائي على ٤٨٦ مريضاً T2-3NO. متوسط الأنتيجين النوعي للبروستاتا كان ١٢. في الدراسة الأولى، تعرض المرض بشكل عشوائي إلى العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده، ثلاثة أشهر NHT ← العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أو N & CHT ← علاج هرموني إضافي (كلي ١٠ شهور). في الدراسة الثانية، عولج المرض بواسطة N & CHT (كلي ٥ ma) ضد N & CHT ← علاج هرموني إضافي (كلي ١٠ ma). العلاج الهرموني كان محفز LHRH + مضاد أندروجين. في الدراسة الأولى، حسنت إضافة العلاج الهرموني ٧ سنوات المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض (٦٦ إلى ٦٩٪) ضد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده (٤٢٪)، لكن لم يكن هناك فارق بين ذراعي العلاج الهرموني. في الدراسة الثانية، ٤ سنوات المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض لم يفرق بين الذراعين (٦٥٪). وتوصل المؤلفون إلى نتيجة

أن المدى القصير من NHT حسن المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض، لكن إضافة AHT في مدى قصير لم تقدم أية تحسينات إضافية.

• روتش (IJROBP 2000): أُجرى تحليل انتقالي لمرضى عولجوا بواسطة RTOG (٧٥٠٦، ٧٧٠٦، ٨٥٣١، ٨٦١٠) لتقدير المقاومة الخالية من المرض والمقاومة الكلية مع التصنيف في مجموعات خطورة RTOG (في الجدول السابق). حسن العلاج الهرموني طويل الأجل ٨ سنوات as بمقدار حوالي ٢٠٪. بالنسبة لمجموعات الخطورة ٣ و ٤ مقارنة بالعلاج الإشعاعي وحده. حسن العلاج الهرموني قصير الأجل ٨ سنوات من المقاومة نوعية المرض بمقدار حوالي ١٥٪ بمجموعة الخطورة ٢ مقارنة بالعلاج الإشعاعي وحده.

• كروك (IJROBP 2004): تعرض بشكل عشوائي ٣٧٨ مريضاً T1c-4NO إلى ٣ شهور ضد ٨ شهور من جوزرلين + فلوتاميد قبل العلاج الإشعاعي. العلاج الإشعاعي كان ٦٦-٦٧ جراي على البروستاتا (+ WP ٤٥-٤٦ جراي). إذا كانت خطورة إصابة العقد الليمفاوية أكبر من ١٠-١٥٪). ٢٦٪ من المرضى كان من مجموعة الخطورة المنخفضة، ٤٣٪ من مجموعة الخطورة المتوسطة و ٣١٪ من الخطورة العالية. لم يكن هناك فارق في الفشل البيوكيماوي، أو الموضعي، أو البعيد في الذراعين، كما كان هناك ميلٌ لتحسين ٥ سنوات من المقاومة الخالية من المرض في مرضى الخطورة العالية مع ثلاثة أشهر من العلاج الهرموني (٣٩٪ إلى ٥٢٪).

• TRaG 96.01 (دنهام، لانست لطب الأورام ٢٠٠٥): تعرض بشكل عشوائي ٨١٨ مريضاً T2b-T4NO عولجوا بواسطة ٦٦/٢ جراي على البروستاتا والحويصلة المنوية إلى العلاج الهرموني (جوزرلين وفلوتاميد) لمدة (صفر) شهور، و ٣ شهور (تبدأ من شهرين قبل العلاج الإشعاعي)، أو ٦ شهور (تبدأ من ٥ شهور قبل العلاج الإشعاعي)، متوسط عمر ٦٨، متوسط الأنتيجين النوعي للبروستاتا 15-، حوالي ٨٤٪ خطورة مرتفعة، حوالي ١٤٪ خطورة متوسطة. مقارنة بعدم إجراء العلاج الهرموني، ٣ شهور، ٦ شهور، حسن العلاج الهرموني الفشل المحلي والمقاومة البيوكيماوية الخالية من الفشل والمقاومة الخالية من المرض والتحرر من العلاج. كما اختزل العلاج الهرموني لمدة ٦ شهور من الانتقال السرطاني وحسن مدة البقاء الخاص بسرطان البروستاتا مقارنة بما بعد استخدام العلاج الهرموني كما أنه يحسن التحرر من التقدي العلاجي مقارنة بالعلاج الهرموني ٣ شهور.

العلاج الإشعاعي + العلاج الهرموني طويل الأجل

• RTOG 8531 (IJROBP 2005, JCO 1997 & 2005): تعرض ٩٤٥ مريضاً بتضخم العقد الليمفاوية أو cT3 أو pT3 بشكل عشوائي إلى العلاج الإشعاعي + جوزرلين بشكل غير محدد (بدءاً من الأسبوع الأخير من

العلاج الإشعاعي). العلاج الإشعاعي كان ٥٠ جراي إلى WP ← جرعة لاحقة على البروستاتا إلى ٦٥-٧٠ جراي. حسن العلاج الهرموني ١٠ سنوات من مقاومة المرض (٣٩٪ إلى ٤٩٪)، الفشل المحلي (٣٨ إلى ٢٣٪)، الانتشار السرطاني (٣٩ إلى ٢٤٪) والمقاومة نوعية المرض (١٦ إلى ٢٢٪). عند التحليل الفرعي، بتحديد الفائدة عند GS=٧-١٠ ولكن ليس GS=٢-٦.

• **EORTC** (بولا، لانست ٢٠٠٢): تعرض ٤١٥ مريضاً T1-2NO بتدرج منظمة الصحة العالمية (٣) (GS ≥ 7) أو T3-4NO من أي تدرج بشكل عشوائي إلى العلاج الإشعاعي + جوزرلين لمدة ٣ أعوام بدءاً من اليوم ١ من العلاج الإشعاعي كان ٥٠ جراي للحوض كله (WP) ← جرعة بروستاتا لاحقة نحو ٧٠ جراي. حسن العلاج الهرموني ٥ سنوات من مقاومة المرض (٦٢ إلى ٧٨٪) والمقاومة الخالية من المرض (٤٠ إلى ٧٤٪) لكل المرضى.

• **(JCO 2003) RTOG 9202**: تعرض ١٥٥٤ مريضاً الأنتيجين النوعي للبروستاتا T2c-T4- أقل من ١٥٠ بشكل عشوائي إلى علاج إشعاعي + ٤ شهور من جوزرلين وفلوتاميد (شهرين قبل وشهرين أثناء العلاج الإشعاعي) + عامين من الجوزرلين. كان العلاج الإشعاعي = ٤٤-٥٠ جراي للحوض كله ← جرعة لاحقة للبروستاتا إلى ٦٥-٧٠ جراي. حسن العلاج الهرموني الإضافي ٥ أعوام DFS (٢٨-٤٦٪) وقلل DM (١٧ إلى ١١٪)، والتقدم المرضي (١٥ إلى ٥٪) والفشل البيوكيماوي (٥٦ إلى ٢٨٪) ولكن لم يكن هناك فارق في مقاومة المرض، عدا في مرضى GS 8-10 (٧١ إلى ٨١٪).

المعالجة الكثيية منخفضة الجرعة

• **جريم (URGB 2001)**: روجعت حالات ١٢٥ مريضاً T1-T2b عولجوا بواسطة ١-١٢٥ علاج أحادي من المعالجة الكثيية من ١٩٨٨ إلى ١٩٩٠. المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض عشر سنوات (تعريف أسترا محور مع زيادتين في الأنتيجين النوعي للبروستاتا) كان ٨٧٪ لمرضى سياتل ذوي الخطورة المنخفضة و ٨٥٪ ككل. الأنتيجين النوعي للبروستاتا يلغي مع الوقت (٨٠٪ من المرضى لهم الأنتيجين النوعي للبروستاتا أقل من ٢ بعد ١٨ شهراً و ٨٠٪ لهم الأنتيجين النوعي للبروستاتا أقل من ٢, ٠ بعد ٦ سنوات). منحى الأنتيجين النوعي للبروستاتا المطلق والمقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض يتداخلان عند ١٠ سنوات.

• **سيلفستر (IJRGP 2003)**: روجعت حالات ٢٣٢ مريضاً عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة حتى ٤٥ جراي على مجال محدد بالحوض ← زرع LDR بواسطة ١-١٢٥ (١٢٠ جراي) أو pd-103 (٩٠ جراي). باستخدام مجموعات سياتل عالية الخطورة. المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض -١٠ سنوات

للمرضى ذوي الخطورة المنخفضة كان ٨٥٪، بالنسبة للخطورة المتوسطة ٧٧٪، بالنسبة للخطورة العالية ٤٥٪. باستخدام مجموعات الخطورة داميكو، المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض كان ٨٦٪، ٩٠٪، ٤٨٪ باستخدام مجموعات الخطورة جبل سيناء، المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض كان ٨٤٪، ٩٣٪، ٥٧٪. المعالجة الكثيفة عالية الجرعة

• جالالي (URGBP 2004): روجعت حالات ٦١١ مريضاً على ثلاثة دراسات عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة (٤٥-٥٠ جراي على البروستاتا، والحويصلات المنوية، والعقد الليمفاوية الحوضية) بجرعة لاحقة HDR من ٢-٤ أجزاء أثناء العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة. ضمت ١٧٧ مريضاً عولجوا بواسطة N & CHT قصير المدى. خمس سنوات من المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض CDD/ بالنسبة لمجموعة الخطورة المنخفضة (أقل من أو تساوي T2a و GS أقل من أو يساوي ٦ وأقل من أو تساوي ١٠) = ٩٦/١٠٠٪، مجموعة الخطورة المتوسطة (عامل واحد: أكبر من أو يساوي T2b أو GS أكبر من أو يساوي ٧ أو الأنتيجين النوعي للبروستاتا ≤ ١٠) = ٨٨/٩٩٪، والمجموعة عالية الخطورة (≤ ٢ من عوامل الخطورة المتوسطة) = ٦٩/٩٥٪. عوامل التنبؤ بالفشل كانت مجموعة الخطورة، ومرحلة المرض، والأنتيجين النوعي للبروستاتا و GS. N & CHT قصير الأجل لم يحسّن الناتج. خمس سنوات من مقاومة المرض لكل المجموعات كان ٨٥-٨٨٪.

• جريلس (J ural 2004) Grills: مراجعة ٦٥ مريضاً متتابعاً عولجوا بعلاج معدل الجرعة مرتفع الأحادي (Ir-192، ٥، ٩ جراي مرتين يومياً x يومين) عولج ٨٤ مريضاً بالعلاج الأحادي لمعدل الجرعة المنخفض (pd-103، ١٢٠ جراي) في مستشفى ويليام بيمونت. معظمهم كان لهم GS، T1c-T2a، ≥ ٦ ، الأنتيجين النوعي للبروستاتا > ١٠ ؛ تلقى ٣٦٪ منهم علاج هرموني إضافي جديد. التحكم البيوكيماوي لمدة ثلاث سنوات (تعريف أسترا ASTRA) كان بنسبة ٩٨٪ بالنسبة لمعدل الجرعة المرتفع و ٩٧٪ منهم بالنسبة لمعدل الجرعة المنخفض. كان معدل الجرعة المرتفع مرتبطاً بتقليل الأعراض الحادة في الدرجة ١-٣ من صعوبة التبول، وإلحاح البول / تردد التبول، وألم الشرج، وكذلك وإلحاح البول / تردد التبول المتأخر، والعقم.

مقارنة أساليب العلاج

• كوبليان (IIROBP 2004- kupelian): قارن ٢٩٩١ مريضاً متتابعاً عولجوا في عيادة كليفلاندو، وسلون كاترينج التذكارية بواسطة استئصال البروستاتا الجذري، والعلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أقل من ٧٢ جراي والعلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أكبر من ٧٢ جراي، وذرع البذرة المستديمة (pp!) والعلاج المدمج PPI+

العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة. المرضى الذين تمت معالجتهم باستئصال البروستاتا الجذري كانوا أصغر ولديهم صفات مفضلة أكثر للورم. استخدام العلاج الهرموني الإضافي الجديد لمدة ستة أشهر أو أقل في ٢١٪ من المرضى (مجموعات العلاج الإشعاعي أساساً) وتم تعريف المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض على أنه الأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ٢, ٠، بالنسبة لاستئصال البروستاتا الجذري أو ثلاثة ارتفاعات متتالية في جميع المتبقي. كان المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض لمدة خمس سنوات: استئصال البروستاتا الجذري ٨١٪، العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أقل من ٧٢ جراي في ٥١٪، العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أكبر من ٧٢ جراي في ٨١٪ و PPI ٨٣٪، و PPI + العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة ٧٧٪. العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أقل من ٧٢ فقط كان الأسوأ. كل من العلاج المسبق الأنتيجين النوعي للبروستاتا و GS و عام من العلاج تنبأ بالمقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض، ولم يستطع ذلك كل من المرحلة T والعلاج الهرموني.

• داميكو (D'Amico 1998 IA MA): راجع حالات ١٨٧٢ مريضاً في جامعة بنسلفانيا أو مركز الرابطة في بوسطن أجريت لهم عمليات استئصال جذري للبروستاتا، أو العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أو زرع معدل جرعة منخفض مع أو بدون علاج هرموني إضافي مجدد. باستخدام تعريف فشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا حسب أستر Astra، ومجموعات الخطورة المنخفضة لداميكو لم يكن هناك فارق في المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض في مرضى المجموعة منخفضة الخطورة بالنسبة للمجموعة متوسطة الخطورة من المرضى، لم يكن هناك فارق بين استئصال البروستاتا الجذري أو العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أو الزرع + العلاج الهرموني إضافي مجدد. بالنسبة للمرضى في المجموعة عالية الخطورة، كان للزرع (مع أو بدون NHT) أقل المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض عن استئصال البروستاتا الجذري أو العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة.

• بيفر وبراكمان (Bever & Bradman 2000 Radiother oneal): راجعا ما يزيد عن ٢٢٠٠ مريضاً T1-2 عولجوا إما بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة (العدد ١٥٢٧) أو PPI (عدد= ٦٩٥) في معهد واحد. لم يكن هناك فارق في المقاومة الخالية من الفشل وخمس سنوات بالنسبة لمرض T1 أو T2 مع GS أكبر من ٧ والأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ١٠. بالنسبة لمرضى ١٠-٨ GS أو الأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ١٠-أقل من ٢٠. قدم العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة تحسناً في المقاومة الخالية من الفشل.

• بيكيت (pickett 2006 IJROBP): قارن نتائج MRSI خمسين مريضاً بمرض منخفض الخطورة عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة (٧٢ جراي أو أكبر) أو PPI (١٤٤ جراي). الوقت المتوسط لحل

التغيرات الطيفية غير الطبيعية ووقت الأنتيجين النوعي للبروستاتا nadir كان أسرع بعد PPI، وعدد أكبر من مرض PPI تحقق لديهم ضمور أيضا تام.

علاج إشعاعي مساعد و إنقاذي بعد استئصال البروستاتا الجذري

• **Bolla, JCO 2005) EORTC 72911**: عرض ١٠٠٥ مرضى pNOMO عولجوا بواسطة RRP وكان لديهم امتداد خارج محفظي + هوامش، أو SVI للملاحظة أو لعلاج إشعاعي بعد الجراحة (متوسط ٦٠ جراحي) قام العلاج الإشعاعي بعد الجراحة بتحسين ٥ سنوات المقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض (من ٥٣٪ إلى ٧٤٪). سمية الدرجة ٣ كانت ٢، ٢-٤، في المجموعتين. لم يكن هناك فارق في مقاومة المرض (٩٢-٩٣٪)، ولكن مع حدوث وفيات أكثر بسبب سرطان البروستاتا في مجموعة انتظر وراقب). في مجموعة انتظر وراقب، تلقى حوالي ٥٠ من المرضى المتكسين علاج إشعاعي في النهاية.

• **swanson, ASTRO 2005 abstr # 1) SWOG 8794**: تعرض ٤٧٣ مريضاً لامتداد خارج محفظي مرضى + هوامش مع إصابة ٥١ من الحويصلة المنوية بشكل عشوائي إلى ٦٠-٦٤ جراحي العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة مقابل الملاحظة. متوسط المتابعة ٩، ٧ سنوات. قام العلاج الإشعاعي بتحسين ١٠ سنوات من المقاومة الخالية من المرض بشكل كبير (من ٢٣ إلى ٤٧٪) وكان هناك ميلٌ لتحسين البقاء الخالي من الانتشار السرطاني (من ٦١٪ إلى ٦٣٪) والمقاومة الكلية (من ٦٣ إلى ٧٤٪). في مجموعات الملاحظة، تلقى ٣٢٪ علاجاً إشعاعياً حصرياً. أجرى علاج هرموني لاحق في ٣٩٪ من مجموعة العلاج الإشعاعي عند ١٢ عاماً مقابل ٥٠٪ من مجموعة الملاحظة عند ١٠ سنوات. بالرغم من أن السمية الحادة كان أسوأ مع العلاج الإشعاعي، وبتام عامين لم يكن هناك أي فارق في سمية GI أو GO أو QOL.

• **Valicenti (semin Radiat oncol 2003)**: راجع دراسة عن العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة بعد الجراحة والعلاج الإشعاعي المشترك المصابة بعد استئصال البروستاتا الجذري في مرضى الخطورة العالية للارتداد الموضعي، ويشمل الامتداد خارج المحفظي + هوامش وحجم عالي GS 8-10. ونصح بجرعة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أكبر من ٦٤.

• **Quinn (leo 2001)**: راجع ٧٣٢ مريضاً عولجوا باستئصال بروستاتا جزري لتقديم مظاهر المرض الإكلينيكي كوسائل تنبؤية للمقاومة الخالية من المرض. قلل العلاج الإشعاعي المشترك لمرضى المتعدد + الهوامش من الانتكاس.

• ستيفنسون (Stephenson 2004) (IAMA): راجع ٥٠١ مريض في ٥ مراكز عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة إنقاضيّ بالنسبة لـ الأنتيجين النوعي للبروستاتا المرتفع بعد استئصال البروستاتا الجذري لتقدير تنوعات تقدم الشفاء متعلقاً بالاستجابة للعلاج أدوات التنبؤ بتقديم الشفاء بعد العلاج الإشعاعي الإنقاضي كانت GS 8-10، والأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ٢ قبل لعلاج الإشعاعي، هوامش سالبة، الوقت المزدوج في الأنتيجين النوعي للبروستاتا أقل من ١٠ شهور، واختراق الحويصلة المنوية. بعد العلاج الإشعاعي الإنقاضي، وكانت نسبة المقاومة الخالية من تقدم المرض أربع سنوات هي ٤٥٪ ككل، و ٧٧٪ في مرضى بدون المظاهر السلبية. حتى مرضى GS 8-10 أو الأنتيجين النوعي للبروستاتا - قصير الأجل أمكنهم تحقيق استجابة تامة إذا كان العلاج الإشعاعي يعطى مبكراً.

• باير (Beyer 2003) (semi Radiat oncol): راجع دراسات المعالجة الكئيبة الإنقادية بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة ولاحظ أن وجود ٥ سنوات خالية من الانتكاسة الثانية بعد المعالجة الكئيبة الإنقادية كانت بنسبة ٥٠٪ تقريباً ككل، ولكن من الانتقاء الحريص قد ترتفع إلى ٨٣٪. وغالباً ما أفاد المرضى بما فيهم هؤلاء الذين تحدث لديهم انتكاسات موضعية هستولوجية، ولا دليل على وجود مرض ناء، واستمرار وظيفة التبول بشكل مناسب، وتوقع الحياة لأكبر من ٥-١٠ سنوات، وفترة عامين خالية من المرض بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة، الأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ٦-٩ شهور، GS=٦ أو أكبر والأنتيجين النوعي للبروستاتا أكبر من ١٠ في وقت الارتداد.

داء تضخم العقد الليمفاوية

• ميسينج (Messing 1999-NEIM): تعرض ٩٨ مريضاً أجريت لهم عمليات استئصال بروتاتا جذري والذي وجد لديهم تضخم بالعقد الليمفاوية بشكل عشوائي إلى جوزرلين فوري أو استئصال خصية على الجانبين مقابل الملاحظة. عند سبع سنوات، كان ٧٧٪ من المرضى على قيد الحياة وNED مع العلاج مقابل ١٨٪ فقط مع الملاحظة.

• زاجارس (Zagars 2001) (urology): عولج ٢٥٥ مريضاً بتضخم العقد الليمفاوية بواسطة تعويض أندروجين مبكر (AA) وحده أو بواسطة ٧٠ جراي العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة على البروستاتا. إضافة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة حسنت ١٠ سنوات من مقاومة المرض (من ٤٦ إلى ٦٧٪) والتحرر من الانتكاس أو الأنتيجين النوعي للبروستاتا المرتفع (من ٢٥ إلى ٨٠٪).

- **RTOG 8531 (II ROBP 1997)**: أظهر أن إضافة العلاج الهرموني إلى العلاج الإشعاعي حسنت من مقومة المرض الكلية والمقاومة النوعية للمرض، والمقاومة البيوكيماوية الخالية من تقدم المرض لمرضى تضخم العقد الليمفاوية.
- التبذر السرطاني
- **MRC (Br I Urol 1997)**: تعرض ٩٣٤ مريضاً T2-4 أو M1 بلا أعراض بشكل عشوائي إلى تعويض أندروجين فوري (AA) (مشابه LHRH أو استئصال الخصية) مقابل AA. العلاج المبكر قلل تقدم المرض الموضعي والتبذر ورفع كل من المقاومة الكلية، والمقاومة النوعية السبب (غالباً بين مرضى MO).
- **SWaG 99-16 (NEIM 2004)**: تعرض ٧٧٠ مريضاً بسرطان المثانة المستقل عن الأندروجين (AIPC) بشكل عشوائي إلى دوستياكسل / أسترا موسيتين (D/E) مقابل ميتوزانترين / بردينزون (M/P)، دوستياكسل / أسترا موسيتين (D/E) رفع MS (من ١٥ إلى ١٨ شهر)، والوقت المتوسط إلى تقدم الحالة (من ٣ شهور إلى ٦ شهور).
- **Tannoc (NEIM 2004)**: تعرض ١٠٠٠ مريض AIPC بشكل عشوائي إلى دوستياكسل / بردينزون (D/P) مقابل M/P .D/P (q-3 wk) رفع MS (من ٥، ٦ إلى ١٩ شهراً) ورفع استجابة الألم (من ٢٢ إلى ٣٥٪).

تقنيات الأشعة

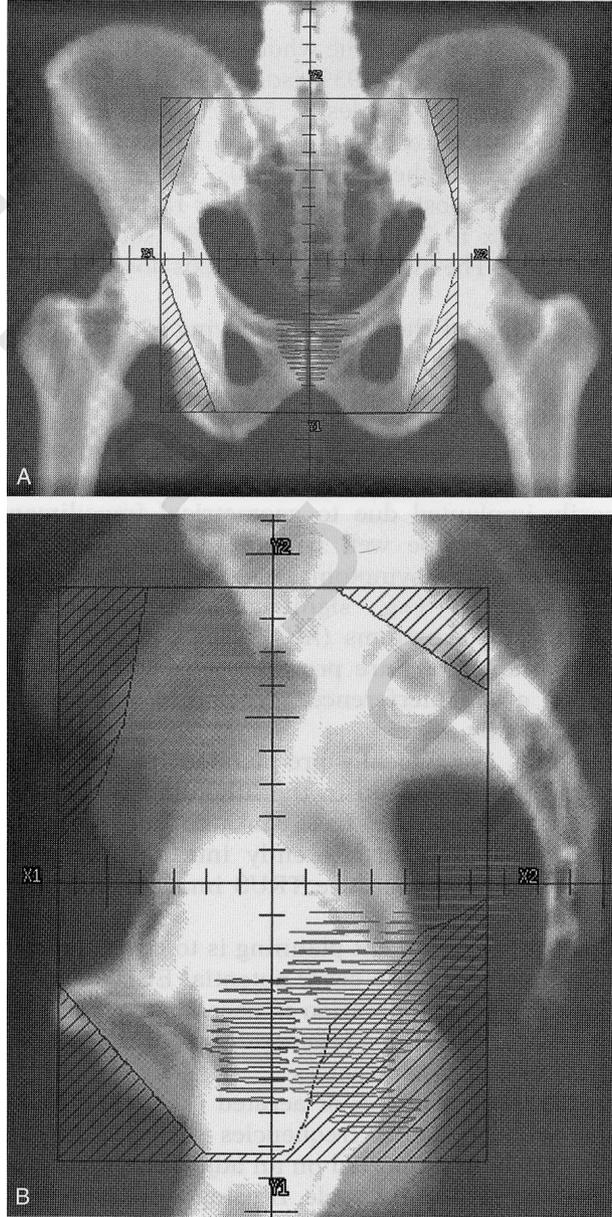
Radiation techniques

العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة

- في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، عولج المرضى بالتثبيت في وضع الاستلقاء على الظهر مع مفصص ألفا.
- بالتبادل، يمكن علاج المرضى في وضع الانكباب على الوجه مع تثبيت حاجز حراري مرن. أجرى بايلي (2004 Radiother oncol-Bayley) تجربة عشوائية، ولاحظ أن هناك حركة بروتونات أقل بشكل واضح في وضع الاستلقاء على الظهر ووضع الانكباب على الوجه أدى إلى زيادة الجرعة في الزوايا الحرجة.
- وجهت تعليمات للمرضى بامتلاء المثانة وتفريغ المستقيم (بعد حقنة شرجية) لإجراء المحاكاة.
- في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، استخدم جهاز تصوير البوابة الإلكترونية اليومي (EPID) لمتابعة وضع البروستاتا. وضعت بذور معلم الذهب في قاعدة وقيمة البروستاتا ٧-١٠ أيام قبل المحاكاة. إذا لم يكن EPID متاحاً، يمكن استخدام التصوير اليومي بالموجات فوق الصوتية عبر البطن.

- إذا لم توضع بذور الذهب، يُستخدم رسم مئانة رجعي مع الأشعة المقطعية لتحديد الحد السفلي للبروستاتا. يفترض أن تكون قمة البروستاتا ١-٥ سم فوق النقطة التي تضيق عندها الصبغة يفيد رسم المئانة الرجعي بشكل خاص في تجهيزات ما بعد الجراحة.
- التخطيط بالاعتماد على الأشعة المقطعية - تبدو البروستاتا أكبر تحت وإلى الخلف في صور الأشعة المقطعية بدون تباين مقارنة بالموجات الصوتية عبر المستقيم TRUs أو التصوير بالرنين المغناطيسي.
- يضم الترشيح للعلاج الإشعاعي على الحوض بالكامل في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، تضخم العقد الليمفاوية وإصابة الحويصلة المنوية، والخطورة المحسوبة لإصابة العقد الليمفاوية أكبر من ١٥٪ (باستخدام صيغة روش Roach)، مرضى T3-GS-6 ومرضى الخطورة العالية والمتوسطة (أكبر من ٥٠٪ + خزعات) أو مرض الخطورة العالية.
- ترشيحات لتشجيع الحويصلة المنوية تضم الخزعة + الموجات الصوتية عبر المستقيم TRUS+ التصوير بالرنين المغناطيسي MRI أو الخطورة المسحوبة أكبر من ١٥٪ (باستخدام صيغة روش Roach).
- بالنسبة للعلاج الإشعاعي التقليدي للحوض كله، تكون حدود المجال ابتداءً هي: علوي = الفقرة القطنية الخامسة والعجزية الأولى؛ السفلي = ٥, ٠ - ١ سم أسفل المنطقة التي يضيق فيها الصبغ. على رسم المئانة (أو ١-٥ سم) أسفل في تجهيزات ما بعد الجراحة؛ جانبي = ٥, ١ سم إلى الخارج من حافة العظم في هيكل الحوض. في مجالي أمامي خلفي / خلفي أمامي AP/PA؛ تحجب الزوايا لتقليل الجرعة على رأسي عظمي الفخذ، والأمعاء ونخاع العظم. على المجال الجانبي إلى الخارج يكون الحد الأمامي أمام التركيب العاني. يقسم الحد الخلفي العجزي، عظمة العجز إلى الفقرة الثانية والثالثة ويتولد منظر العين الشعاعي مع أشعة مقطعية ملونة CT للمستقيم بغرض سحب حاجب المستقيم باستبعاد الجانب الخلفي من المستقيم. لا ينصح بالمجالات "الحوضية الصغيرة".
- بالنسبة للمجال المخروطي لأسفل على البروستاتا+ الحويصلات المنوية أو البروستاتا وحدها، تستخدم هوامش حافية لمجال غير متجانس ٥, ٠-١, ٥ سم لحساب الخطأ في التجهيز والخطأ في الحركة ومركزية الشعاع.
- مع تصوير البوابة الإلكترونية اليومي EPID، تستخدم هوامش ٥, ٠-١ سم.
- نحصل على شرائح فيلمية أسبوعياً خلال العلاج.

- بالتبادل، يمكن استخدام العلاج الإشعاعي معدل الشدة IMRT لكلٍّ من علاج لحوض بالكامل أو العلاج الجزئي. مع العلاج الإشعاعي معدل الشدة IMRT على الحوض بالكامل، ينصح بالمرقبة الحريضة لخريطة العقد الليمفاوية (شيخ shih، IJROBP 2005، تايلور Taylor، IJROBP 2005؛ وتشاو chao، IJROBP 2002).



الشكل (١، ٢٥). صورة أشعة معدلة رقميا لمجال الحوض بالكامل تستخدم لعلاج T3b جلياسون ٨ سرطان غدّي في البروستاتا والعلاج المسبق للأنتيجين النوعي للبروستاتا (١٩) (A) مجال أمامي خلفي، (B) مجال جانبي خارجي.

جرعة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة

- الجرعة الوقائية لكامل الحوض ٤٥ جراي وتوصف على ٩٢٪-٩٥٪ .
- الجرعة إلى التجويف المنوي تصل ٥٤ جراي.
- الجرعة للعقد اللمفاوية المحيطة ٥٤-٥٦ جراي.
- الجرعة التعزيزية بالثلاثي الأبعاد تصل إلى ٧٢ جراي.
- حجم الجرعة إلى المستقيم والتي تعالج بأكثر من ٧٠٪ لا تزيد عن ٢٠ جراي.
- وصفت الجرعة الوقائية للحوض كله هي ١,٨ جراي / fx إلى ٤٥ جراي إلى ٩٢-٩٥٪ من خط الجرعة التناظري (مدى ٩٠-١٠٠٪). جرعة المحور المركزي الأدنى للمرضى في المرحلة منخفضة الخطورة هي ٧٨ جراي.
- حجم المستقيم الذي يتلقى جرعة ٧٠ جراي أو أكبر محصور في ٢٠٪ أو أقل.

المعالجة الكثيفة منخفضة الجرعة

- تضم نواهي الاستعمال التبذر السرطاني وإصابة جزء كبير من الحويصلة المنوية ومرض T3 كبير لا يمكن زرعه بسهولة بسبب التجسيد الهندسي. غالباً ما لا يتوافق المرضى جيداً مع السورة المؤقتة للأعراض الانسدادية ويفضل معالجتهم بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة أو استئصال البروستاتا الجذري (على سبيل المثال الأعراض الانسدادية البولية الكبيرة قبل العلاج (تدرج AUE أكبر من ١٥) نواهي الاستعمال النسبية الأخرى هي حجم البروستاتا (أكبر من ٥٠ مل) - تتعلق بالتداخل القوس العاني، والتهاب البروستاتا، والتضخم الكبير في الفص الأوسط.
- أجسام الزرع يخطط لها مسبقاً بشكل نموذجي من صور الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS للبروستاتا المأخوذة في وضع فرج الساقين على مسافات ٥ ملم من القاعدة إلى القمة خلال سبعة أيام أو أقل قبل الزرع. ويستخدم الآن تخطيط تداخل العمليات أو التقاط صور الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS أثناء العمليات.

- هدف تخطيط العلاج هو تغطية البروستاتا+ هامش ٣-٥ لم لتغطية الامتداد المحفظي الخارجي المحتمل.
- تحضير الأمعاء المسبق ضروري. يستخدم عادة التخدير الفقاري، أو فوق الجافي ولكن يستخدم التخدير الموضعي في بعض المراكز.

- في OR، استخدمت قنطرة أو جيل هوائي لمشاهدة قناة مجرى البول. استخدمت ترددات صور الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS = ٥-٧ ميجاهرتز، وتم تدعيم صور الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS

على وحدة تركيب ٥, ٠ سم قابلة للتعديل مركبة على الطاولة. عند استخدام خطة مسبقة، يجرى توافق للصور أثناء العملية مع الصور قبل العملية باستخدام الحويصلات المنوية وقاعدة الغدة. تعزز إبر عبر الثقوب الاحتياطية الجاهزة حتى تظهر في المستوى المطلوب. يسمح تدوير الإبرة برؤية خطين متميزين بمقابل التجسيد الفعلي. تترسب البذور من الإبر سابقة التحميل أو مطبق ميك (Mick applicator). قد تكون البذور مفردة أو مركبة بالتخييط. وضع فرج الساقين لأعلى الممتد قد يساعد على تقليل تداخل القوس العاني.

جرعة المعالجة الكثيية منخفضة الجرعة

- جرعات العلاج الأحادي من المعالجة الكَثِيَّة: I-125 = ١٤٤ جراي؛ pd-103 = ١٢٥ جراي.
- بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة = ٤٠-٥٠ جراي: I-125 = ١١٠ جراي؛ pd-103 = ٩٠ جراي.
- I-125: نشاط المصدر ٢, ٠, ٩-٠, nCi، عمر النصف = ٦٠ يوماً، طاقة الفوتون = 21 KeV.
- مراجعة الطبقات المتراكمة للجرعة المتناظرة لتقدير أهمية قطاعات الجرعات الأقل والأكثر.
- VIOO هي النسبة المئوية لحجم البروستاتا بعد الزرع المغطى بواسطة ١٠٠٪ من الجرعة الموصوفة (يفضل أكبر أو أقل من ٩٠٪).

- الحدود ٤٠٪ أو أقل من قناة مجرى البول إلى ١٥٠٪ أو أقل من الجرعة الموصوفة.

المعالجة الكَثِيَّة عالية الجرعة

- بصفة عامة، تتم زراعة معدل جرعة مرتفع بشكل أقل من زرع معدل جرعة منخفض.
- تدخل قثاطر ما بعد التحميل بإرشاد صور الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS وتؤمن في مكانها.
- يلتقط فحص الأشعة المقطعية مكان القثطرة في نظام خطة العلاج. تحمل كل قثطرة على التوالي بواسطة Ir-192 بمحركات توفيقية حاسوبية. يقدر سوفت وير برنامج التخطيط العلاجي التحميل الأمثل ووقت استمرار المصدر في وضع معين بغرض إتمام توزيع الجرعة المطلوبة.

- عادة ما تستخدم زروعات مؤقتة وتعطي باستخدام علاجات جزئية متعددة خلال زيارات ١-٣ بالعيادة الخارجية أو ١-٣ بالمستشفيات.

جرعة المعالجة الكثيية مرتفعة الجرعة

- بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة، يعطى معدل الجرعة المرتفع بجرعة ٥, ٩ جراي. جزأين في الزرعة. كعلاج أحادي، تكون جرعة معدل الجرعة المرتفع هي ٥, ٩ جراي مرتين يومياً خلال يومين مع زرعة واحدة.

المضاعفات

العلاج	وقت البدء	نسبة لحدوث	مضاعفات العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة الحادة
NSAID عقاقير مضادة للالتهاب غير ستيرويدية، معطلات ألفا، قثطرة بيرتديوم	أسبوعين أكثر من أسبوع	غالباً نادراً	عسر التبول، إلحاح البول، تردد البول، التبول الليلي، الاحتباس البولي
نظام غذائي، مضاد الإسهال، حمى شرجي، سيترويدات شرجية.	أسبوعين ٢-٦ أسابيع	٢٥-٧٥٪ أقل من ١٠-٢٠٪	الإسهال، تهيج المستقيم، الألم، النزيف
الدعم النفسي	أكثر من ٣ أسابيع	غالباً	إرهاق شامل

- تضم مضاعفات المعالجة الكثيية قبل العملية الألم وعسر التبول والاحتباس البولي وخروج البول مختلطاً بدم، تردد البول. تحدث الأعراض الانسدادية في حوالي ١٠٪ من المرض وتميل إلى البك بعد ٦-٢ أشهر من الزرع. عادة ما يشفى الاحتباس خلال يوم إلى ثلاثة أيام. إصابة المستقيم تتعلق بالتقنية المستخدمة وتحدث في حوالي ١-٥٪ من المرضى.
- يلاحظ نقص حجم القذف مع كل من العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة والمعالجة الكثيية.
- في تحليل متيل بواسطة روبنسون Robinson (IJROBP 2002) كانت معدلات العقم بعد العلاج كما يلي:
المعالجة الكثيية وحده ٢٤٪، المعالجة الكثيية + العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة ٤٠٪، العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده ٤٥٪، استئصال البروستاتا الجذري مع الحفاظ على الأعصاب ٦٦٪، استئصال البروستاتا الجذري مع عدم الحفاظ على الأعصاب ٧٥٪، جراحة بردية ٨٧٪.
- تضم مضاعفات العلاج الهرموني احمرار الوجه وسخونته، والعقم، وتلف وظائف الكبد (بسبب مضادات الأندروجين) وفقر الدم وهشاشة العظام.

المتابعة

Follow up

• هستولوجي وباثولوجي مع فحص المستقيم بالأصابع والأنتيجين النوعي للبروستاتا كل ٦ أشهر لمدة ٥ سنوات ثم سنوياً. في أول سنة إلى ثلاث سنوات بعد استئصال البروستاتا الجذري الصرف، يمكن استخدام الأنتيجين النوعي للبروستاتا بشكل أكبر (كل ٣-٦ أشهر مثلاً).

• تعريف فشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا بعد الجراحة اختلافي وتستخدم قيم $\leq ٢, ٠$ و $\leq ٣, ٠$ و $\leq ٤, ٠$ نانو جم/ مل.

• تعريف ASTRO ١٩٩٦ لفشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة هو ثلاثة ارتفاعات متتالية في الأنتيجين النوعي للبروستاتا، مع إرجاع وقت الفشل إلى نقطة وسط بين الأنتيجين النوعي للبروستاتا nadir وأول ارتفاع في الأنتيجين النوعي للبروستاتا أو أية زيادة كبيرة بما يكفي لتحفيز بدء علاج إنقاذي؛ ونصح بعامين كحد أدنى للمتابعة لتقديم أو تطبيق البيانات.

• تعريف Phoenix/ASTRO/ RTOG الجديد لفشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة مع أو بدون العلاج الهرموني قصير الأجل هو ارتفاع ≤ ٢ نانو جرام/ مل فوق الأنتيجين النوعي للبروستاتا nadir (يعرف على أنه أقل الأنتيجين النوعي للبروستاتا يتحقق)، مع تاريخ الفشل "عند الطلب" بدون تاريخ رجعي. المرضى الذين يمرون بعلاج إنقاذي (مثل العلاج الهرموني، واستئصال البروستاتا الجذري أو جراحة بردية) يظهر عليهم الفشل في وقت الخزعة أو علاج إنقاذي (الذي يأتي أولاً). بالتبادل، بالنسبة لمرضى عولجوا بواسطة العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده، يمكن المتابعة باستخدام نسخة محورة محددة أكثر من تعريف أسترو ASTRO. للتقديم والتطبيق، يجب تدرج البيانات المحدودة للتحكم خلال عامين على الأقل من المتابعة المتوسطة.

• الأنتيجين النوعي للبروستاتا nadir بعد استئصال البروستاتا الكلي حوالي ٣ أسابيع، بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة حوالي ٢-٣ سنوات (ولكنها قد تكون ٤-٥ سنوات) وبعد المعالجة الكئيبة حوالي ٣-٤ سنوات.

• يتكون ارتداد الأنتيجين النوعي للبروستاتا من ارتفاعات الأنتيجين النوعي للبروستاتا الانتقالية وعادة ما تكون بعد المعالجة الكئيبة حوالي ٩٠٪ من نوبات الإلغاء يحدث خلال ٣ أعوام و ١٥-٣٠٪ من كل المرضى كان لديهم ارتداد بعد المعالجة الكئيبة. الوقت المتوسط للارتداد بعد العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة هو حوالي

٩ شهور وحوالي ١٢٪ من المرض كان لهم هذا الارتداد. عوامل الخطورة بالنسبة لارتداد الأنتيجين النوعي للبروستاتا بعد المعالجة الكثيية تشمل السن أقل من ٦٥ سنة، جرعة زرع أعلى، النشاط الجنسي حجم بروستاتا أكبر. ارتداد الأنتيجين النوعي للبروستاتا بعد المعالجة الكثيية أو العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة لا يتنبأ بفشل الأنتيجين النوعي للبروستاتا.

المراجع

- Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;70: 37-44.
- Beyer DC. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:158-165.
- Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57:263-267.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-1984.
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
- Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
- Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-1803.
- Chao KS, Lin M. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1147-1152.
- Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23.
- D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135.

- D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 581-587.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-827.
- D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, et al. Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol* 2004;22:3726-3732.
- D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. Prétreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-447.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1164-1172.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-850.
- Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 1048-1055.
- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
- Gottschalk AR, Roach M, 3rd. The use of hormonal therapy with radiotherapy for prostate cancer: analysis of prospective randomised trials. *Br J Cancer* 2004;90:950-954.
- Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171:1098-1104.
- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31-40.

- Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, et al. Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE. *Urology* 2002;59:560–565.
- Hanks GE, Lu J, Machtay M, et al. RTOG protocol 92-02: a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3 Suppl 1):112.
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally-advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003 21:3972–3978.
- Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781–789.
- Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997;79:235–246.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–130.
- Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, et al. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3647–3650.
- Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4568–4571.
- Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001;166:1311–1315.
- Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004;172:S48–50; discussion S50–41.
- Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:915–928.
- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25–33.
- Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, et al. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:635–644.

- Lavender J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1137-1140.
- Lawton CA, Winter K, Byhardt R, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:931-939.
- Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage d1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial radiation therapy oncology group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800-807.
- Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-946.
- Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:61-69.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
- National Cancer Institute. Prostate Cancer (PDQ): Treatment. Available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/healthprofessional/>. Accessed on January 19, 2005.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf. Accessed on January 19, 2005.
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
- Pickett B, Kurhanewicz J, Coakley F, et al. Use of MRI and spectroscopy in evaluation of external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1047-1055.
- Pickett B, Kurhanewicz J, Coakley F, et al. Efficacy of external beam radiotherapy compared to permanent prostate implant in treating low risk prostate cancer based on endorectal magnetic resonance spectroscopy imaging and PSA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1; Suppl 1):S185-S186.

- Pickett, B, Ten Haken RK, Kurhanewicz J, et al. Time to metabolic atrophy after permanent prostate seed implantation based on magnetic resonance spectroscopic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:665–673.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013–1021.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243–1252.
- Pisansky TM, Lee WR, Lawton CA, et al. Prostate cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. pp. 762–818.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904–3911.
- Pollack A. The prostate. In: Cox JD, Ang KK, editors. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 629–680.
- Quinn DI, Henshall SM, Haynes AM, et al. Prognostic significance of pathologic features in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy: implications for staging systems and predictive models. *J Clin Oncol* 2001;19:3692–3705.
- Roach III M, Wallner K. Cancer of the prostate. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. *Textbook of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 959–1030.
- Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904–1911.
- 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;47:617–627.
- Roach M, 3rd. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and how long? *J Urol* 2003;170:S35–40; discussion S40–31.
- Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:609–615.
- Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1063–1068.
- Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192–1199.

- Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, et al. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: Rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1262–1269.
- Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325–1332.
- Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:448–453.
- Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635–642.
- Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:944–952.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–1512.
- Taylor A, Rockall AG, Rezneck RH, & Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1604–1612.
- Thames H, Kuban D, Levy L, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:929–943.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–224.
- 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;350:2239–2246.
- Valicenti RK, Gomella LG, Perez CA. Radiation therapy after radical prostatectomy: a review of the issues and options. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:130–140.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology* 2001;58:233–239.
- Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2005;294:1233–1239.
- Zelefsky MJ, Valicenti RK, Goodman K, et al. Prostate cancer. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1692–1762.