Ulkoisen radikaalisädehoidon tuloksellisuus eturauhassyöpäpotilailla TAYS:ssa

Lauri Jokipalo ja Heikki Hakkarainen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
02/2012

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

HEIKKI HAKKARAINEN, LAURI JOKIPALO: RADIKAALISÄDEHOIDON TULOKSELLISUUS ETURAUHASSYÖPÄPOTILAILLA TAYS:SSA

Kirjallinen työ, 13 s.
Ohjaajat: Professori, ylilääkäri Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, EL Tapio Tulijoki

Joulukuu 2011

Avainsanat: IMRT, PSA, nadir, relapsi, uusima, hormonihoito, rekisteritutkimus, ennuste

Ulkoinen radikaalisädehoito on paikallisen eturauhassyövän yleisin hoitomuoto TAYS:n syövänhoidon vastuualueella. IMRT-sädehoitotekniikka (Intensity Modulated Radiotherapy) mahdollistaa hyvät hoitotulokset ja vähäiset haittavaikutukset. Edellinen tutkimus TAYS:n sädehoitojen tuloksellisuudesta tehtiin vuosina 1996–2000 hoidetuista potilaista. Tämä tutkimus tarkastelee uuden IMRT-tekniikan ja uusien liitännäishoitojen vaikutusta hoitotuloksiin vuosina 2005–2009 sädehoidetuilla potilailla TAYS:n sädehoitoyksikössä. Näinä vuosina TAYS:ssa sädehoidettiin IMRT-tekniikalla 135 eturauhassyöpäpotilasta, joista 119 täytti tutkimukseenottokriteerit. Tutkittavat jaettiin kolmeen riskiryhmään ennustetekijöiden mukaan. Seuranta-aikana ilmaantui yhdeksän taudin uusimaa. Aineiston pienuuden ja seuranta-ajan lyhyyden vuoksi tutkimuksessa ei saatu esille tilastollisesti merkitseviä eroja eri riskitekijöiden välillä. Näistä rajoitteista huolimatta tutkimuksen tulokset vastaavat kansainvälisten tutkimusten tuloksia. IMRT-sädehoito on parantanut paikallisen eturauhassyövän hoitotuloksia. Lisää tutkimusta TAYS:n alueen väestöllä tulisi tehdä tulosten varmistamiseksi.

Tutkimus on tehty yhdessä LK Heikki Hakkaraisen kanssa. Pääosin tutkimus on tehty yhteistyönä. Tutkimuksen alussa teimme kirjallisuuskatsauksen erikseen ja yhdistimme löydöksemme yhdessä tehtyyn tutkimussuunnitelmaan ja tähän raporttiin. Potilastietojen kerääminen, lupien hakeminen ja raportin kirjoittaminen tehtiin yhteistyössä. Heikki vastasi SPSS-ajojen teknisestä toteutuksesta, mutta kysymyksenasettelun teimme yhdessä. Minä tein raportin palautusvaiheessa vielä viimeisen äidinkielen tarkistuksen.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO 1
2 AINEISTO JA MENETELMÄT 2
2.1 Aineiston keruu 2
2.2 Demografia 2
2.3 Riskiryhmämäärittely 3
2.4 Etenemisriskitekijöiden jakautuminen 4
2.5 Uusimat 5
2.6 Tilastolliset menetelmät 6
3 TULOKSET 6
4 POHDINTA 8
LÄHTEET 12

1 JOHDANTO

Eturauhassyövästä on tullut maamme yleisin syöpä; vuonna 2009 uusia tapauksia todettiin 4591 ja ilmaantuvuus oli 89,5 / 100 000. Ilmaantuvuuden kasvun selittänee PSA-arvojen seulonnan lisääntyminen ja sodan jälkeen syntyneiden ns. suurten ikäluokkien tulo syöpäikään. (1) Paikallisen eturauhassyövän hoitomuotona käytetään joko radikaalista prostatektomiaa, radikaalista ulkoista sädehoitoa, radikaalista brakyterapiaa tai aktiiviseurantaa. Näiden hoitojen välisiä eroja ei ole selvitetty laadukkaissa prospektiivisissa vertailevissa tutkimuksissa. Hoidon valinta riippuu syövän laadusta ja levinneisyydestä, potilaan iästä ja muista sairauksista. Hoitoneuvottelussa valitaan potilaskohtaisesti paras hoitovaihtoehto ottaen huomioon hoidon haittavaikutukset ja vaikuttavuus. (2, 3)

Radikaali ulkoinen sädehoito on vaihtoehto kirurgiselle hoidolle potilailla, joilla on T1–T2-luokan kasvain (2, 3). Lisäksi sädehoitoa käytetään T3-luokan kasvaimissa yhdistettynä neoadjuvantti- ja adjuvanttihormonihoitoihin. Sädehoidon tehokkuus on verrannollinen annettuun sädeannokseen. Uudet tekniikat mahdollistavat korkeamman sädeannoksen annon sekä parantavat hoidon tehoa, säästävät tervettä kudosta ja vähentävät haittavaikutuksia. Intensiteettimuokattu sädehoito (IMRT) mahdollistaa sädeannoksen noston jopa yli 80 Grayn kokonaisannokseen. IMRT hyödyntää eturauhaseen asennettavia kultajyväsiä, joiden avulla kohteen sijainti voidaan jokaisena hoitopäivänä määrittää tarkasti kolmiulotteisessa kuvantamisessa. Tämä mahdollistaa sädeannoksen kohdistamisen syöpäkudokseen ja säästää tautivapaita, sädeherkkiä alueita kuten peräsuolta ja virtsarakkoa. Tutkimuksissa on todettu annoksen noston 76–79 Gy:in todennäköisesti pidentävän kliinisesti uusimatonta ja PSA-uusimatonta aikaa keskisuuren ja suuren uusimariskin potilailla. (4, 5, 6, 7)

Sädehoidon jälkeen PSA-arvo laskee kolmasosalla potilaista mittaamattomiin, kolmasosalla se pysyy välillä 0,5–1,0 µg/l ja kolmasosalla arvo jää yli 1,0 µg/l tasolle. Tätä potilaan matalinta PSA-arvoa kutsutaan nadir-arvoksi. Mitä hitaammin PSA:n nadir saavutetaan ja mitä matalampi se on, sitä parempi on syövän ennuste. (8)

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa IMRT on eturauhassyövän yleisin sädehoitomuoto. Tutkimuksen tarkoitus on selvittää sen tuloksellisuutta vuosina 2005–2009 hoidetuilla potilailla. Tuloksia vertaillaan vastaavassa potilasjoukossa vuonna 2006 tehtyyn aikaisempaan tutkimukseen (9).

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineiston keruu

TAYS:n sädehoitoyksikön annossuunnittelutiedoista kerättiin potilaat, joille suunniteltiin korkea-annossädehoito eli vähintään 78 Gy:n kokonaissädehoitoannos tai IMRT-hoito (Intensity Modulated Radiotherapy) (5). TAYS:ssa ensimmäinen korkea-annossädehoito toteutettiin vuonna 2005. Aikavälillä 1.1.2005–31.7.2008 näitä potilaita löytyi 135. Potilaiden sairauskertomusmerkinnöistä kerättiin tiedot TNM-luokituksesta, erilaistumisasteesta (Gleason, WHO) ja liitännäishoidoista. PSA-tiedot pyydettiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin laboratoriokeskuksen sekä Kanta-Hämeen ja Päijät-Hämeen keskussairaaloiden laboratorioiden tietokannoista potilaiden henkilötietojen perusteella. Tiedot pyydettiin vähintään puoli vuotta ennen kunkin potilaan saaman sädehoidon aloitusta ja seuranta lopetettiin 14.8.2009.

Aineistosta karsittiin potilaat, joiden tiedot eivät riittäneet riskiryhmämäärittelyyn (6 potilasta) tai potilaiden PSA-tietoja ei ollut saatavissa vähintään vuodeksi hoidosta eteenpäin (10 potilasta). Jäljelle jäi 119 potilasta.

2.2 Demografia

Mediaani-ikä sädehoidon alkaessa oli 64 vuotta ja iän vaihteluväli oli 45–82 vuotta. Potilaat jaettiin neljään ikäryhmään (taulukko 1). Potilaat tulivat seitsemän eri sairaanhoitopiirin alueelta (taulukko 2).

Taulukko 1. Ikäryhmät riskiryhmittäin.

	Ikäryhmät. (vuosia)				
	≤60	61–65	66–70	>70	Yhteensä
Matala riski	0	4	2	1	7
Keskisuuri riski	16	12	20	7	55
Korkea riski	20	16	13	8	57
Yhteensä	36	32	35	16	119

Taulukko 2. Potilaiden jakautuminen sairaanhoitopiireittäin.

Sairaanhoitopiiri	Potilaiden lukumäärä
Pirkanmaa	78
Päijät-Häme	20
Kanta-Häme	31
Etelä-Pohjanmaa	2
Helsinki ja Uusimaa	1
Satakunta	1
Keski-Suomi	2

2.3 Riskiryhmämäärittely

Syövän etenemisriskin määrittelyyn käytettiin Memorial Sloan-Ketteringin kaksitekijäiseen kolmen portaan luokitukseen perustuvaa ryhmittelyä, jossa riskiryhmät jaotellaan seuraavasti: matalaan riskiin kuuluvat potilaat, joiden TNM-luokka on T1–T2b, Gleason luokka 2–6 ja PSA hoidon alkaessa alle 10. Keskisuuren riskin ryhmässä yksi näistä tekijöistä on epäedullinen ja korkean riskin ryhmässä kaksi tekijää on epäedullisia tai Gleason luokitus on 8–10 tai PSA ennen hoidon aloitusta yli 20. (10) Potilaat jakautuivat riskiryhmiin taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 3. Tutkittavien jakautuminen riskiryhmiin.

Riskiryhmä	Lukumäärä
Matala riski	7
Keskisuuri riski	55
Korkea riski	57

Tutkimuksen alussa kerättiin myös WHO:n kolmiportainen syöpäkudoksen erilaistumisluokitus riskiryhmämäärityksen avuksi, mutta luokitusta ei käytetty määrityksissä.

2.4 Etenemisriskitekijöiden jakautuminen

Etenemisriskitekijöiden jakautuminen riskiryhmien välillä on esitetty taulukoissa 4–6. TNM-luokituksessa on otettu huomioon vain yläluokat T1, T2 ja T3, koska alaluokat olivat epäluotettavasti merkittyinä potilaskertomuksiin ja alaluokat eivät ole oleellisia riskiryhmämäärittelyn kannalta. Gleason-luokitus on jaettu kolmeen ryhmään: 2–6, 7 ja 8–10, koska yksittäisiä lukuarvoja alle kuuden ja yli kahdeksan on hyvin vähän ja ne eivät ole oleellisia riskiryhmämäärittelyn kannalta. Korkein PSA ennen hoitoa on luokiteltu kolmeen ryhmään: alle 10, 10–20 ja yli 20, koska tarkemmat lukuarvot eivät ole riskiryhmämäärittelyn kannalta oleellisia.

Taulukko 4. PSA ennen hoitoa riskiryhmittäin.

	PSA ennen hoitoa (µg/l)			
	< 10	10 - 19,9	> 20	Yhteensä
Matala riski	6	0	0	6
Keskisuuri riski	39	16	0	55
Korkea riski	7	23	16	46
Yhteensä	52	39	16	107

Taulukko 5. TNM-luokitus riskiryhmittäin.

	TNM-luokka			
	T1a-c	T2ab	T3a-c	Yhteensä
Matala riski	7	0	0	7
Keskisuuri riski	50	5	0	55
Korkea riski	0	26	30	56
Yhteensä	57	31	30	118

Taulukko 6. Gleason-luokitus riskiryhmittäin.

	Gleason-luokka			
	2 - 6	7	8 - 10	Yhteensä
Matala riski	7	0	0	7
Keskisuuri riski	21	34	0	55
Korkea riski	10	25	22	57
Yhteensä	38	59	22	119

2.5 Uusimat

Hoidon jälkeiseksi eturauhassyövän biokemialliseksi etenemiseksi määrittelimme Houston-kriteerin mukaisesti PSA:n nousun yli 2 µg/l potilaan matalimmasta arvosta tai eturauhassyöpään liittyvän kuoleman (11). Aineistossa esiintyi yhdeksän biokemiallista uusimaa (taulukko 7).

Taulukko 7. Uusimat riskiryhmittäin.

Riskiryhmä	Ei uusimaa	Uusima	Yhteensä
Matala riski	6	1	7
Keskisuuri riski	51	4	55
Korkea riski	53	4	57
Yhteensä	110	9	119

2.6 Tilastolliset menetelmät

Tilastollinen analyysi suoritettiin SPSS 17 -ohjelmalla. Riskiryhmien ja uusimien yhteyttä tarkasteltiin käyttäen Fisherin tarkkatestiä sekä Kaplan-Meier–estimoinnin Log Rank–testiä. Fisherin tarkkatestiä käytettiin liitännäishoitojen ja uusimien välisen riippuvuuden osoittamiseen. Lisäksi riskiryhmämäärittelyyn käytettyjen muuttujien itsenäistä yhteyttä uusimiin tarkasteltiin Fisherin tarkkatestillä. Kaplan-Meier–estimoinnilla vertailtiin uusimavapaan ajan pituutta ikäryhmien, riskiryhmien sekä liitännäishoitoryhmien sisällä.

3 TULOKSET

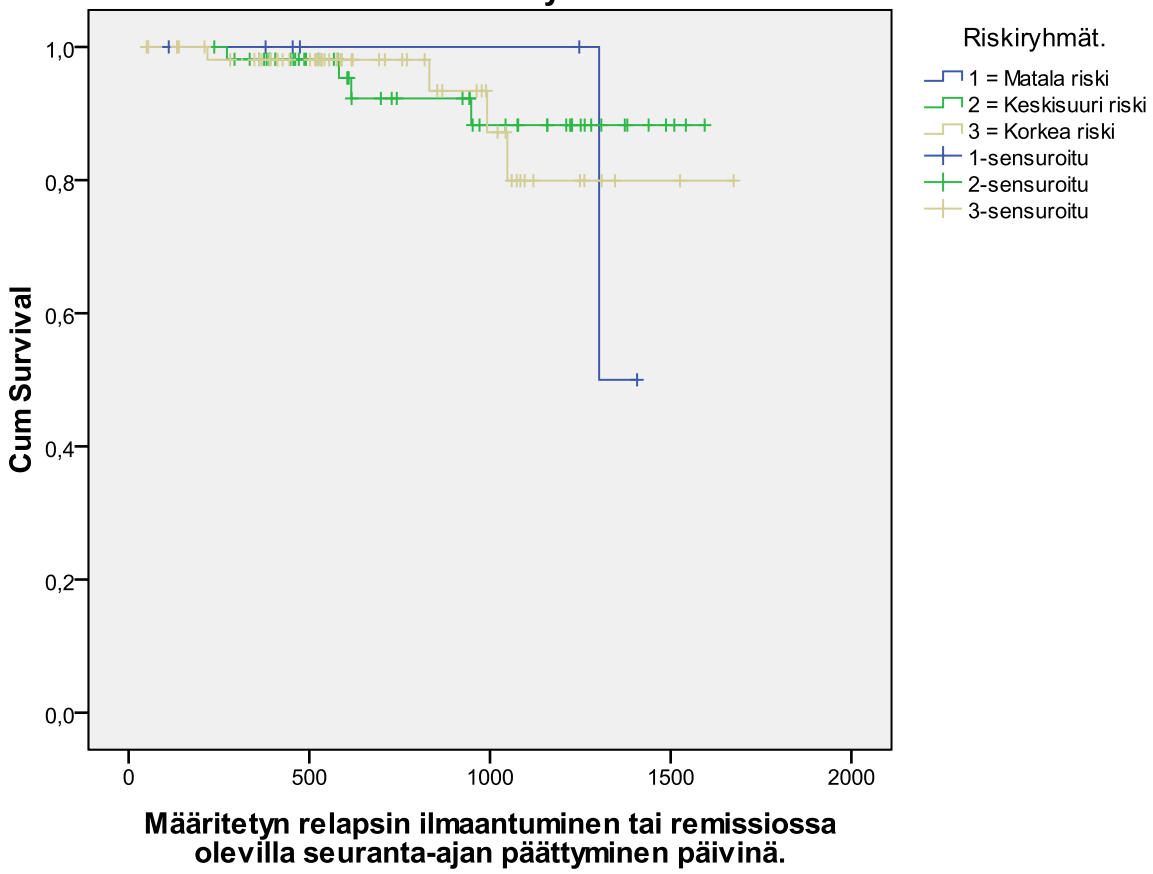
Tutkimusaineistossa uusimavapaan ajan mediaani oli 617 päivää (20,3 kk). Tämä aika on samalla seuranta-ajan mediaani. Uusimia oli kaikkiaan yhdeksän. Näistä yksi oli matalan riskin ryhmässä (14 % ryhmän potilaista) ja neljä sekä keskisuuren (7 %) että korkean riskin (7 %) ryhmissä (taulukko 6).

Riskiryhmien ja uusimien välillä ei tässä aineistossa ollut tilastollista yhteyttä ($p = 0,612$). Myöskään uusimavapaa aika ei ollut riippuvainen riskiryhmistä ($p = 0,845$). Ilman hormonihoitoa hoidettujen ryhmässä tai adjuvanttiryhmässä ei tullut yhtään uusimaa, vaan kaikki uusimat tapahtuivat neoadjuvanttiryhmässä. Liitännäishoidon käytöllä ei kuitenkaan ollut tilastollista yhteyttä uusimien määrään ($p = 0,354$). Sekä LHRH- että totaaliblokadiryhmässä oli neljä uusimaa, ja yksi uusima tuli potilaalle, jonka hormonihoidosta ei löytynyt tietoja. Myöskään eri liitännäishoitomuotoja vertailtaessa ei tullut esille tilastollisesti merkitsevää eroa uusimien määrässä ($p = 0,448$). Itsenäisesti riskitekijöitä vertailtaessa TNM-luokituksella, Gleason-pisteytyksellä tai PSA:n tasolla ennen hoitoa ei ollut tilastollista yhteyttä uusimiin ($p = 1,000$, $p = 0,348$ ja $p = 0,087$) (taulukot 8–10). Ikäryhmillä ei ollut tilastollista yhteyttä uusimavapaan ajan kestoon ($p = 0,502$). Eri liitännäishoitojen tai pelkän sädehoidon välillä ei myöskään ollut riippuvuutta uusimavapaaseen aikaan ($p = 0,435$).

Kaplan-Meier–estimoinnissa kolme vuotta tutkimuksen alusta matalan riskin ryhmässä ei tapahtunut uusimia. Keskiriskissä uusimavapaa osuus oli 88 % ja korkeassa riskissä 80 % (Kuvaaja 1). Kuvaajassa tapahtuu matalan riskin ryhmässä suuri pudotus 1302 päivän kohdalla, koska ryhmän

potilasmäärä on hyvin vähäinen (7) ja ainut uusima tulee vaiheessa, jossa enää kaksi potilasta on mukana seurannassa. Keskisuuren ja suuren riskin käyrät risteävät kahteen kertaan noin 500 ja 1000 päivän kohdalla. Kolmessa vuodessa käyrät ovat saavuttaneet tasaisen vaiheen.

Kuvaaja 1. Kaplan-Meier kuvaaja remissiossa olevien osuudesta riskiryhmittäin.



Taulukko 8. Uusimat PSA-ryhmittäin.

		Ei uusimaa	Uusima	Yhteensä
PSA ennen hoitoa (µg/l)	< 10	51	1	52
	10–19,9	34	5	39
	> 20	15	1	16
Yhteensä		100	7	107

Taulukko 9. Uusimat Gleason-ryhmittäin.

		Ei uusimaa	Uusima	Yhteensä
Gleason	2–6	34	4	38
	7	54	5	59
	8–10	22	0	22
Yhteensä		110	9	119

Taulukko 10. Uusimat TNM-luokittain.

		Ei uusimaa	Uusima	Yhteensä
TNM-luokka	T1a-c	52	5	57
	T2ab	29	2	31
	T3a-c	28	2	30
Yhteensä		109	9	118

4 POHDINTA

Tutkimuksen seuranta-aikana biokemiallisten uusimien määrä oli vähäinen. Tämä vastaa kansainvälisten tutkimusten tuloksia (12, 13). Seuranta-ajan lyhyyden (20,3 kk) vuoksi tulosten merkitys ennusteen kannalta on korkeintaan kohtalainen. Lisäksi aineiston koko (119 potilasta) on liian pieni tilastollisesti merkitsevien tulosten saamiseksi. Tulokset ovat kuitenkin hyödyllisiä TAYS:n sädehoidon tuloksellisuutta tarkasteltaessa ja ovat hyvin yleistettävissä suomalaiseen väestöön.

Edellinen tutkimus TAYS:n eturauhassyövän sädehoidon tuloksista tehtiin vuonna 2006. Tutkimuksessa tarkasteltiin vuosina 1996–2000 TAYS:ssa sädehoidettuja eturauhassyöpäpotilaita. Tuolloin

sädehoitoannoksen mediaani oli 68 Gy:ta. Tulijoen tutkimuksessa seuranta-ajan mediaani oli merkittävästi pidempi (66,6 kk) kuin tässä tutkimuksessa (20,3 kk). (9) Hoidon vaikuttavuuden vertailu ei täten ole täysin luotettava. Yleisesti kansainvälisissä syöpätutkimuksissa on pyritty viiden vuoden seurantaan, mutta tässä tutkimuksessa näin pitkä seuranta ei aikataulullisista syistä ollut mahdollinen.

Aineistossa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja riskiryhmien, ikäryhmien, annettujen liitännäishoitojen tai itsenäisesti tarkasteltujen riskitekijöiden välillä. Tämä johtunee aineiston pienuudesta ja seuranta-ajan lyhyydestä, jolloin uusimien määrä odotetusti jää kaikissa ryhmissä vähäiseksi. Absoluuttisia lukuja tarkasteltaessa voidaan kuitenkin todeta hoitojen olleen vaikuttavia.

Zumre, Yamada, Zhang ym. (2011) seurasivat kymmenen vuoden ajan IMRT-sädehoidettuja eturauhassyöpäpotilaita Memorial Sloan-Ketteringin syöpäkeskuksessa. Riskiryhmäjaottelu oli tässä tutkimuksessa käytetyn kaltainen; ainoana erona oli T2-alaluokittelun käyttö riskiryhmämäärityksessä. Zumre, Yamada, Zhang ym. (2011) tutkimuksessa potilaista 54 % sai neoadjuvantin hormonihoidon. Heidän seurannassaan Kaplan-Meier-kuvaajasta arvioituna kolme vuotta tutkimuksen alusta matalan riskin ryhmän uusimavapaa osuus oli 100 %, keskiriskin 92 % ja korkean riskin 79 %. (14) Tulijoen tutkimuksen uusimavapaan ajan kuvaajassa matalan riskin ryhmässä uusimavapaa osuus on noin 95 %, keskiriskissä 80 – 85 % ja korkeassa riskissä noin 60 % (9). Vastaavat luvut tässä tutkimuksessa ovat 100 %, 88 % ja 80 %. Tämän perusteella etenkin suuren riskin ryhmässä nykyiset hoitotulokset ovat parempia. Tuloksia tarkasteltaessa on huomioitava, että hoitokäytännöt ovat todennäköisesti muuttuneet huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana. Eroja voivat siis selittää kehittyneen sädehoitotekniikan lisääntyneet sädehoitoannokset, hormonihoitojen määrän kasvu (taulukko 11) ja laadun parantuminen sekä potilaiden valikoituminen eri hoitomuotojen välillä johdannossa kuvatusti.

Riskitekijöitä yksittäin tarkasteltaessa tilastollisesti merkitseviä eroja ei saatu esille. Zumre, Yamada, Zhang ym. (2011) tutkimuksessa hoitoa edeltävä PSA- ja TNM-luokitus olivat tilastollisesti merkitseviä biokemiallisen etenemisen riskitekijöitä (14). Tässä tutkimuksessa TNM-luokituksella ei ollut yhteyttä taudin etenemiseen. Hoitoa edeltävä PSA sen sijaan ennusti selkeimmin huomioon otetuista riskitekijöistä taudin biokemiallista etenemistä. Lähes puolella potilaista (n = 51) PSA oli alle 10. Tässä joukossa tuli vain yksi uusima. Potilailla, joilla PSA ennen hoitoa oli yli 10 (n = 49), uusimia oli kuusi.

Nykyään TAYS:ssa käytetään useimmilla eturauhassyöpäpotilailla (74 %) sädehoidon lisäksi myös jotain endokriinista hoitoa. Vastaava luku Tulijoen tutkimuksessa on vain 28 %. Riskiryhmittäin vertailtuna tämän ja Tulijoen tutkimuksen välillä luvut ovat matalassa riskissä 29 % ja 8 %, keskiriskissä 64 % ja 25 % sekä korkeassa riskissä 93 % ja 67 %.

Eturauhassyövän ennustetta kuvaavat parhaiten kasvaimen levinneisyys, syövän erilaistumisaste ja PSA-arvo ennen hoitojen aloitusta (10). Tässä tutkimuksessa näillä tekijöillä ei ollut tilastollista yhteyttä uusimiin. Kuitenkin PSA-arvo ennen hoitoa sai lähes merkitseviä arvoja ($p = 0,087$). Riskiryhmämäärittelyssäkin käytetyssä jaossa uusimien suhteellinen määrä oli huomattavasti suurempi korkeammilla PSA-arvoilla (taulukko 12). Tämä siis puoltaa PSA:n käyttöä ainakin taudin biokemiallisen etenemisen ennustamisessa.

Tutkimusta aloittaessa tarkoitus oli myös vertailla hoidon aiheuttamien haittavaikutusten esiintymistä pienempien sädehoitoannosten aiheuttamiin haittoihin. Potilastietomerkintöjä läpi käytäessä muodostui ongelmaksi tiedon epäjohdonmukaisuus. Vaikka oiretietoja oli kohtalaisen runsaasti saatavilla, ei vastaanottokäynneillä ollut käytetty strukturoituja kyselykaavakkeita oireita mittaamaan, joten varmuutta oireiden selvittämisen tavasta ei ollut. Vakavista haitoista oli joidenkin potilaiden teksteissä maininta, mutta niidenkin merkitsemisessä oli tutkijakohtaisia eroja. Tästä syystä haittavaikutusten tilastollista tarkastelua ei tehty.

Tämän tutkimuksen perusteella paikallisen eturauhassyövän radikaalisädehoidon tulokset TAYS:ssa ovat parantuneet sädehoitoannosten noustessa. Lisätutkimuksia tarvitaan etenkin annosnoston myötä mahdollisesti lisääntyneiden haittavaikutusten arvioimiseksi. Aineiston niukkuuden ja seuranta-ajan lyhyyden vuoksi tutkimuksen tulokset ovat suuntaa antavia.

Taulukko 11. Hormonihoidot riskiryhmittäin.

	Hormonihoito				
	Ei hoitoa	LHRH	Antiandrogeeni	Totaaliblokadi	Yhteensä
Matala riski	5	1	0	1	7
Keskisuuri riski	17	17	1	17	52
Korkea riski	4	24	5	24	57
Yhteensä	26	42	6	42	116

Taulukko 12. Uusimat PSA-ryhmittäin.

		Ei uusimia	Uusima	Yhteensä
PSA ennen hoitoa (µg/l)	< 10	51	1	52
	10 – 19,9	34	5	39
	> 20	15	1	16
Yhteensä		100	7	107

LÄHTEET

1. Finnish Cancer Registry 2009 Finland. http://stats.cancerregistry.fi/stats/fin/vfin0020i0.html
2. Tewari A, Raman J.D., Chang P. ym. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). Urology 2006;68:1268-74.
3. Stokes S.H. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. I J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:129-36.
4. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. ym. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. anderson phase iii randomized trial. I J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-1105.
5. Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. JAMA 2005;294:1233-1239.
6. Peeters S.T.H., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M. ym. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase iii trial comparing 68 gy of radiotherapy with 78 gy. I J Clin Oncol Biol Phys 2006;24:1990-6.
7. Morris D.E., Emami B, Mauch P.M. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an astro outcomes initiative. I J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:3-19.
8. Ray M.E., Thames H.D., Levy L.B. ym. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. I J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1140-50.
9. Tulijoki T. Eturauhasen ulkoinen sädehoito TAYS:ssa 1996 – 2000. 2006, julkaisematon tutkimus.
10. Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A. ym. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18:3352-9.
11. Roach M., Hanks G., Thames H. ym. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the Rtog-Astro Phoenix consensus conference. I J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965-74.
12. Lu-Yao G.L., Yao S.L. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997;349:906–10.
13. Albertsen P.C., Hanley J.A., Penson D.F. ym. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. J Urol 2007;177:932-6.
14. Zumre A.A., Yamada Y., Zhang Z. ym. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 2011;117:1429–37.