

## Prostatektomia radykalna czy baczna obserwacja pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego?

dr n. med. Jarosław Lewandowski

Kliniczny Oddział Urologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

Opracowano na podstawie: Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.

### Opis badania

W badaniu uczestniczyło 695 mężczyzn z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (T0d=T1b, T1c, T2) rozpoznany pomiędzy październikiem 1989 r. a grudniem 1999 r. w 14 ośrodkach Szwecji, Finlandii i Islandii. Do badania włączano mężczyzn w wieku <75 lat ze spodziewanym okresem przeżycia >10 lat. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. W pierwszej grupie (347 osób) u pacjentów wykonano prostatektomię radykalną, w drugiej grupie (348 osób) pacjentów poddano bacznej obserwacji (*watchful waiting*). Prostatektomię wykonywano po uzyskaniu negatywnego wyniku badania skrawków mrożonych materiału uzyskanego podczas limfadenektomii dołu zasłonowego. W przypadku wznowy miejscowej nowotworu po operacji pacjentów kwalifikowano do leczenia hormonalnego. W grupie poddanej bacznej obserwacji nie stosowano leczenia aż do pojawienia się objawów przeszkody podpełcherzowej lub przerzutów. Wówczas odpowiednio: wykonywano elektroresekcję przezcewkową lub stosowano leczenie antyandrogenowe. Autorzy przedstawiają wyniki 15-letniej obserwacji.

### Cel badania

W obu grupach porównano przeżycie całkowite (OS – *overall survival*) i przeżycie swoiste dla raka gruczołu krokowego (CSS – *cause-specific survival*), a także oceniono częstość wystąpienia progresji miejscowej i przerzutów odległych.

### Wyniki

Średni czas obserwacji wyniósł 12,8 lat. Zmarło 367 spośród 695 pacjentów (166 w 1. grupie i 201 w 2. grupie). Z powodu nowotworu

zmarło 55 osób (14,6%) z grupy poddanej prostatektomii radykalnej i 81 osób (20,7%) z grupy poddanej bacznej obserwacji. Miejscowa progresja nowotworu wystąpiła u 74 pacjentów (21,5%) z 1. grupy i 169 z 2. grupy (49,3%). Przerzuty obserwowano u 81 osób (21,7%) z 1. grupy i u 123 osób (33,4%) z 2. grupy. Hormonoterapię stosowano u 139 chorych (36,9%) z 1. grupy i 223 (63,4%) z 2. grupy.

## Wnioski

Umieralność z powodu raka gruczołu krokowego była mniejsza w grupie poddanej radykalnej prostatektomii niż w grupie poddanej bacznej obserwacji.

## Komentarz:

dr hab. med. Tomasz Szydełko

Kliniczny Oddział Urologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

**W** 2008 r. autorzy związani z SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4) opublikowali doniesienie, z którego wynikało, że u pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego (stadium cT1-T2, nowotwór dobrze lub średnio dobrze zróżnicowany, PSA [*prostate specific-antigen*] <50 ng/ml) radykalna prostatektomia w porównaniu z baczna obserwacją (*watchful waiting*) wydłuża okres przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*) i przeżycia swoistego dla raka gruczołu krokowego (CSS – *cause-specific survival*).<sup>1</sup> Przeżywalność całkowita uwzględnia zgony z przyczyn innych niż rak stercza, przeżywalność swoista dla raka stercza uwzględnia tylko zgony z powodu raka stercza.

W artykule „Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer” Anna Bill-Axelsson i wsp. podsumowują wyniki programu SPCG-4 po kolejnych 3 latach obserwacji.<sup>2</sup> Dla mediany czasu obserwacji równej 12,8 lat radykalna prostatektomia pozostaje metodą leczenia związaną z dłuższym przeżyciem całkowitym i dłuższym przeżyciem swoistym dla raka gruczołu krokowego niż metoda bacznej obserwacji. Dodatkowo, co wydaje się niezwykle istotne, wyższość radykalnej prostatektomii daje się zauważyć również w grupie chorych z nowotworem o niskim stopniu ryzyka (PSA <10 ng/ml, stopień zróżnicowania komórkowego nowotworu w skali Gleasona <7).<sup>3</sup>

Do wyników uzyskanych przez skandynawskich badaczy należy odnieść się jednak z pewną ostrożnością. U 88% pacjentów włączonych do badania nowotwór był wyczuwalny w trakcie badania fizykalnego (co najmniej stadium cT2a), a zaledwie u 5,2% pacjentów rozpoznanie ustalono po uprzednim przeprowadzeniu testów przesiewowych PSA (grupa chorych z nowotworem w stadium cT1c). W przypadku nowotworów o niskim stopniu ryzyka w stadium cT1c (wykrytych na podstawie wyników przesiewowych testów PSA) radykalna prostatektomia może nie być korzystniejsza niż baczna obserwacja, a właśnie te nowotwory stanowią około 50% nowo rozpoznanych przypadków raka gruczołu krokowego w większości krajów europejskich i w USA.<sup>4,5</sup>

Wyniki SPCG-4 wskazują, że wykonując radykalną prostatektomię u 15 chorych, uniknie się w ciągu 15 lat jednego zgonu

z powodu raka gruczołu krokowego. Trzeba jednak przyjąć, że w przypadku chorych, u których raka gruczołu krokowego rozpoznaje się obecnie (grupa niskiego ryzyka cT1c), liczba operacji, które trzeba wykonać, aby uniknąć jednego zgonu, będzie istotnie większa z powodu wyraźnie mniejszego odsetka zgonów w tej grupie. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia powikłań po leczeniu operacyjnym (różnego stopnia nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku), trudno nie zadać pytania, czy w grupie niskiego ryzyka postępu choroby radykalna prostatektomia nie jest leczeniem nadmiernym (*overtreatment*). Wydaje się, że wyniki SPCG-4 tego problemu nie rozstrzygają.

Odpowiedzi na pytanie, czy leczenie chirurgiczne (radykalna prostatektomia) zmniejszy umieralność z powodu raka gruczołu krokowego o niskim stopniu zaawansowania rozpoznanego na podstawie badań przesiewowych, mają udzielić dwa badania z randomizacją. Pierwszym z nich jest PIVOT (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial), do którego do 2002 r. włączono 731 chorych, a okres obserwacji zaplanowano na 15 lat.<sup>6</sup> W tym badaniu, w przeciwieństwie do SPCG-4, w stosunku do grupy kontrolnej stosuje się zasadę aktywnego nadzoru (*active surveillance*), a nie bacznej obserwacji. Różnica polega na tym, że w razie postępu procesu nowotworowego chorym proponuje się jedną z radykalnych metod leczenia – prostatektomię lub napromienianie połączone z leczeniem antyandrogenowym, a nie jak w przypadku bacznej obserwacji jedynie leczenie paliatywne.

Drugim prowadzonym obecnie badaniem z randomizacją, do którego włączono ponad 2500 chorych z wczesnym rakiem gruczołu krokowego, jest ProtectT (The Prostate Testing for Cancer and Treatment Trial).<sup>7</sup>

Należy mieć nadzieję, że wyniki badań PIVOT i ProtectT ułatwią wybór najlepszej metody postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego o niskim stopniu ryzyka. Do tego czasu aktualne pozostaje pytanie sformułowane przez urologa Willeta Whitmore’a: „Jeśli leczenie jest konieczne, czy wyleczenie jest możliwe? Jeśli wyleczenie jest możliwe, czy leczenie jest rzeczywiście konieczne?” („If treatment for cure is necessary, is it possible? If possible, is it necessary?”).<sup>8</sup>

## Piśmiennictwo:

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-54.
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
3. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU; 2011.
4. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008;Sep;26(5):437-42.
5. Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1280-3.
6. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program 407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009;30:81-7.
7. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, et al. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010;46:3095-101.
8. MR Smith. Effective Treatment for Early-Stage Prostate Cancer – Possible, Necessary, or Both? *N Engl J Med* 2011;364:1770-1772.