

Rola radioterapii pooperacyjnej w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego: kiedy i dlaczego?

Charles Catton

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2010, 4: 135-140.

Dr Catton,
Department of Radiation Oncology,
Princess Margaret Hospital,
University of Toronto,
Toronto, Ontario, Kanada.

Adres do korespondencji:
Charles Catton,
Professor,
Department of Radiation Oncology,
Princess Margaret Hospital,
University of Toronto,
ON M5G 2M9, Kanada;
e-mail:
charles.catton@rmp.uhn.on.ca

CEL PRACY

Wyniki najnowszych badań potwierdzają istotne znaczenie radioterapii pooperacyjnej w leczeniu wybranej grupy chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Nie ustalono jednak optymalnych zasad doboru chorych ani czasu, w jakim należałoby zastosować takie postępowanie. W niniejszym artykule omówiono czynniki wpływające na dobór chorych do napromieniania oraz przeanalizowano piśmiennictwo przemawiające za zastosowaniem wczesnej lub odroczonej radioterapii, a także przedstawiono kontrowersje dotyczące wymienionych zagadnień.

OSTATNIE ODKRYCIA

W trzech randomizowanych badaniach z grupą kontrolną wykazano przewagę skojarzenia leczenia chirurgicznego z radioterapią nad wyłączną operacją. Porównanie oparto na przeżyciu bez nawrotu biochemicznego nowotworu, wyleczeniu miejscowym, a w jednym z badań na przeżyciu całkowitym chorych na raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania T3 lub z dodatnim marginesem chirurgicznym. W badaniach tych porównywano jedynie wyniki wczesnego zastosowania radioterapii, bezpośrednio po operacji, z wynikami uzyskanymi u chorych, których nie napromieniano. Działania niepożądane były częstsze po leczeniu skojarzonym niż po wyłącznej operacji, zatem być może należałoby ograniczyć wykorzystanie omawianej strategii do chorych z biochemiczną progresją nowotworu po operacji. Słuszność zastosowania takiej metody uzasadniono jedynie na podstawie danych pochodzących z badań retrospektywnych.

PODSUMOWANIE

Dobór chorych do radioterapii pooperacyjnej i optymalny czas jej zastosowania można będzie określić dopiero na podstawie wyników randomizowanych badań z grupą kontrolną, takich jak Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS). Wyniki będą wymagały potwierdzenia w wiarygodnych badaniach. Do czasu uzyskania nowych danych standardową metodą postępowania u chorych na raka z niekorzystnymi cechami patomorfologicznymi powinno być zastosowanie radioterapii wcześniej po operacji. Takich chorych zaraz po zabiegu powinno się kierować na konsultację radioterapeuty, który przedstawi im względne korzyści wynikające z zastosowania wczesnej lub odroczonej radioterapii albo zaproponuje uczestnictwo w badaniu klinicznym.

SŁOWA KLUCZOWE

postępowanie po operacji, gruczoł krokowy, radioterapia, czas leczenia

WPROWADZENIE

Zarówno radykalna radioterapia, jak i radykalna prostatektomia są skutecznymi metodami leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Dopiero niedawno zastosowanie radioterapii po operacji stało się postępowaniem akceptowanym u chorych z progresją nowotworu lub biochemicznymi bądź klinicznymi cechami nawrotu po prostatektomii radykalnej, a także u chorych z niekorzystnymi cechami patomorfologicznymi raka określonymi na podstawie badania materiału pooperacyjnego.

Zastrzeżenia do leczenia skojarzonego były spowodowane obawą przed działaniami niepożądanymi, brakiem perspektywnych danych potwierdzających jego skuteczność, a także tym, że w praktyce klinicznej skutki progresji nowotworu po prostatektomii radykalnej ujawniają się wiele lat po leczeniu wstępnym.¹

W ostatniej dekadzie pojawia się coraz więcej danych pogłębiających zrozumienie znaczenia niekorzystnych cech patomorfologicznych raka określonych w badaniu materiału uzyskanego drogą prostatektomii radykalnej oraz narastania stężenia swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA) po operacji, a także wpływu leczenia skojarzonego na odległe wyniki leczenia z uwzględnieniem działań niepożądanych. Coraz lepsze poznanie naturalnego przebiegu raka gruczołu krokowego i skutków zastosowania leczenia skojarzonego ułatwia informowanie chorych o możliwościach postępowania po operacji, ale również nasuwa kolejne pytania i wyznacza cele dla badań klinicznych, służących opracowaniu optymalnej strategii postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

W niniejszym artykule przeanalizowano wykazane dotąd korzyści i ograniczenia połączenia leczenia chirurgicznego z radioterapią u chorych na raka gruczołu krokowego. Zwrócono też uwagę na zagadnienia budzące kontrowersje i przedstawiono działania podjęte w celu ich rozstrzygnięcia.

CZYNNIKI POZWALAJĄCE PRZEWIDZIEĆ NIEPOWODZENIE PO PROSTATEKTOMII RADYKALNEJ

Prawdopodobieństwo doszczętnego usunięcia nowotworu w trakcie prostatektomii radykalnej zależy od właściwego doboru chorych, staranności ich oceny przed operacją,^{2,3} a także techniki chirurgicznej.⁴⁻⁶ We współczesnym piśmiennictwie odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych po prostatektomii radykalnej wynosi 11-38%,⁷ ale może się zwiększać w wyniku tendencji do operowania chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem i chorych, u których nowotwór jest bardziej zaawansowany miejscowo.⁸⁻¹⁰

Mimo przydatności nomogramów w poprzedzającej leczenie ocenie, pozwalających przewidzieć skuteczność radioterapii u chorych na raka zaawansowanego miej-

scowo,¹¹ materiał uzyskany dzięki prostatektomii radykalnej dostarcza dodatkowych informacji rokowniczych pozwalających na bardziej indywidualny dobór postępowania po operacji.¹² Badanie materiału operacyjnego umożliwia ustalenie patologicznej klasyfikacji cech T i N nowotworu, dokładniej informuje o stopniu jego zaawansowania w klasyfikacji Gleasona,¹³ objętości guza oraz stanie marginesów chirurgicznych.¹⁴ Zmiany stężenia PSA po operacji również są wczesnym wskaźnikiem oceny skuteczności leczenia chirurgicznego, ponieważ doszczętne wycięcie gruczołu krokowego wraz z ogniskiem nowotworu powinno skutkować zmniejszeniem stężeń PSA do wartości nieoznaczalnych.

Kliniczne znaczenie zwiększenia stężenia PSA po operacji opisali w klasycznym doniesieniu Pound i wsp.¹ Badali oni zmiany stężenia PSA po prostatektomii radykalnej u 304 mężczyzn, u których po operacji nie zastosowano żadnego leczenia uzupełniającego. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,3 roku. W okresie, którego mediana od rozpoznania zwiększonego stężenia PSA wyniosła 8 lat, klinicznie potwierdzone przerzuty nowotworowe stwierdzono u 34% chorych. W analizie jednoczynnikowej czas do pojawienia się nawrotu biochemicznego po operacji okazał się ważnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć przeżycie bez przerzutów. W kolejnych doniesieniach potwierdzono niekorzystny wpływ nawrotu biochemicznego po prostatektomii radykalnej,¹⁵ a także niekorzystne znaczenie rokownicze szybkiego podwojenia stężenia PSA w czasie (PSA doubling time, PSADT).¹⁶ W opublikowanym niedawno badaniu, podczas którego wykorzystywano ultraczułą metodę oznaczania PSA, znaczenie kliniczne miały stężenia przekraczające 0,1 ng/ml.¹⁷

Wielu autorów badań przeprowadzonych z udziałem dużych grup chorych opisało znaczenie w praktyce klinicznej cech patomorfologicznych nowotworu usuniętego podczas prostatektomii radykalnej oraz dodatniego marginesu chirurgicznego (positive surgical margin, PSM). Swindle i wsp.¹⁸ przedstawili doświadczenie z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center uzyskane na podstawie danych 1389 chorych, których mediana czasu obserwacji wyniosła 50 miesięcy. Radioterapię adiuwantową zastosowano zaledwie u 29 spośród 179 chorych z PSM. Prawdopodobieństwo braku progresji biochemicznej w ciągu 5 lat wyniosło wśród chorych z PSM i chorych z ujemnym marginesem chirurgicznym odpowiednio 65,6 i 84,9%. W analizie wieloczynnikowej czynnikami pozwalającymi przewidzieć brak wzrostu stężenia PSA w ciągu 10 lat po operacji okazały się: stan marginesu chirurgicznego, naciekanie nowotworu poza torebkę stercza, naciekanie pęcherzyków nasiennych, stopień złośliwości raka według klasyfikacji Gleasona oraz zajęcie węzłów chłonnych. Resnick i wsp.¹⁹ przedstawili wyniki uzyskane w grupie 429 chorych z PSM, u których po operacji stężenia PSA były nieoznaczalne. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 5 lat, istotnymi czynnikami przepowiadającymi biochemiczną progresję

były objętość guza przekraczająca 2 cm³ i liczne nacieki nowotworowe w marginesie chirurgicznym. Umieszczenie PSM nie miało znaczenia.

Boorjian i wsp.¹² przeanalizowali wyniki uzyskane w grupie 11 729 chorych poddanych prostatektomii radykalnej w latach 1990-2006. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,2 roku. Częstość występowania PSM wyniosła 31,1%. Odsetki 10-letniego przeżycia bez progresji biochemicznej były znamienne różnie w grupach chorych z ujemnym i dodatnim marginesem chirurgicznym i wyniosły odpowiednio 77 oraz 56%. Odsetki przeżycia bez klinicznych cech nawrotu miejscowego wyniosły odpowiednio 95 i 89%. W analizie wieloczynnikowej występowaniu PSM towarzyszyło zwiększone ryzyko nawrotu biochemicznego, nawrotu klinicznego oraz konieczności zastosowania leczenia ratującego. Stwierdzenie PSM nie wpływało na ryzyko progresji systemowej, zgonu swoistego dla nowotworu ani umieralności całkowitej, choć zjawisko to mogło być skutkiem rutynowego stosowania leczenia ratującego w analizowanej populacji.

W randomizowanym badaniu Southwest Oncology Group (SWOG) 8794²⁰ porównywano wyniki wyłącznej operacji oraz leczenia skojarzonego z pooperacyjną radioterapią w grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania pT3. Zaletą badania była długotrwała obserwacja i analiza niepowodzeń leczenia w ciągu 10 lat.²¹ W grupie wyłącznie operowanej kliniczne cechy nawrotu nowotworu stwierdzono u 20% chorych ze stężeniem PSA po operacji mniejszym niż 0,2 ng/ml, 25% chorych ze stężeniem PSA wynoszącym 0,2-1,0 ng/ml i 28% chorych ze stężeniem PSA przekraczającym 1,0 ng/ml.

Wyniki omówionych badań potwierdzają niekorzystny wpływ rokowniczy rozpoznania stopnia zaawansowania raka pT3 i wskazują na znaczenie utrzymywania się zwiększonych stężeń PSA po operacji oraz występowania PSM jako czynników przepowiadających powstanie zarówno nawrotu miejscowego, jak i przerzutów odległych. Uzasadniają również konieczność opracowania skutecznego leczenia takich chorych po operacji.

ROLA RADIOTERAPII POOPERACYJNEJ W LECZENIU CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Skuteczność pierwotnej radioterapii w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego sugeruje istotną rolę napromieniania uzupełniającego operację w zwiększaniu radykalności leczenia dzięki niszczeniu mikroskopowych ognisk przetrwałego nowotworu w łożu po usuniętym gruczole krokowym. Postępowanie takie może być jednak skuteczne jedynie wówczas, gdy przetrwałe ogniska nowotworu są ograniczone do objętości napromienianej w łożu pooperacyjnej lub występują w jej bezpośrednim pobliżu, a wyłącznie miejscowe zaawansowanie nowotworu stwierdzono jeszcze przed operacją. Ponadto zakłada się możliwość bezpiecznej realizacji pooperacyjnej radioterapii.

Wyróżnia się dwie strategie stosowania radioterapii po prostatektomii radykalnej. Pierwsza z nich polega na napromienianiu bezpośrednio po operacji chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu określonym na podstawie niekorzystnych cech patomorfologicznych, takich jak stopień zaawansowania pT3 lub występowanie PSM, niezależnie od stężenia PSA po zabiegu. Druga metoda polega na odroczeniu napromieniania do czasu jednoznacznego stwierdzenia progresji biochemicznej. Zaletą pierwszej z metod jest zastosowanie leczenia uzupełniającego w chwili, gdy masa nowotworu jest mniejsza, choć niekorzystnym skutkiem może być niepotrzebne napromienianie niektórych chorych. Druga metoda ogranicza leczenie do chorych z udokumentowaną progresją biochemiczną, ale masa nowotworu jest u nich większa, a istnieje też ryzyko powstania przerzutów odległych w trakcie obserwacji. Nie ma wątpliwości, że wykorzystanie przedstawionych możliwości i podejmowanie badań oceniających ich skuteczność zależy od przyjętych definicji remisji i progresji PSA, zmieniających się w miarę wprowadzania coraz czulszych metod oznaczania stężenia antygeny.

We wszystkich trzech randomizowanych badaniach z grupą kontrolną (randomized controlled trial, RCT) oceniających napromienianie po prostatektomii radykalnej, porównywano radioterapię stosowaną wcześniej po operacji z wyłączną obserwacją u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem nawrotu. Dwa z tych badań przeprowadzono przed włączeniem czułych metod oznaczania stężenia PSA. Wszystkie dane dotyczące odroczonego leczenia po operacji pochodzą z badań retrospektywnych przeprowadzonych w pojedynczym lub wielu ośrodkach. Nigdy natomiast nie porównywano bezpośrednio wczesnej radioterapii pooperacyjnej z napromienianiem odroczone.

RADIOTERAPIA BEZPOŚREDNIO PO OPERACJI

W trzech RCT oceniano rolę radioterapii zastosowanej wcześniej po operacji u chorych obciążonych dużym ryzykiem.^{20,22,23} W przytaczanym wcześniej badaniu SWOG 8794²⁰ 431 chorych na raka w stopniu zaawansowania pT3N0 przydzielono losowo do grupy obserwowanej po operacji lub do grupy, w której operację uzupełniono napromienianiem (dawka 60-64 Gy). Włączenie do udziału w badaniu nie wymagało stwierdzenia PSM ani osiągnięcia nieoznaczalnych wartości PSA po operacji. Niedawno przedstawiono uaktualnione wyniki tego badania²⁴ pochodzące z okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 12,5 roku. Wśród chorych obserwowanych po operacji 32% otrzymało radioterapię w okresie, którego mediana wyniosła 2 lata od randomizacji. O jej zastosowaniu decydował lekarz prowadzący. Chociaż leczenie ratujące mogło nieco zmniejszać znamienność znaczenia radioterapii pooperacyjnej, napromienianie wdrożone

wcześniej po operacji skutkowało istotną poprawą 10-letniego przeżycia bez przerzutów (71 vs 61%) i przeżycia całkowitego (77 vs 64%).

Bolla i wsp.²² przedstawili 5-letnie wyniki badania European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911. Uczestniczyło w nim 1005 chorych na raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania pT3 lub pT2 PSM N0, których po prostatektomii radykalnej przydzielono losowo do grupy poddanej wczesnej radioterapii (dawką 60 Gy) lub do grupy obserwowanej. Po operacji stężenie PSA było oznaczalne u 30% chorych. Radioterapię ratującą zastosowano u 23% chorych z grupy obserwowanej, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego. Wczesne napromienianie korzystnie wpłynęło na 5-letnie przeżycie bez biochemicznej progresji nowotworu (74 vs 53%) i kliniczne cechy wyleczenia miejscowego (94,1 vs 84,6%). Ustalenie, czy zastosowana po operacji radioterapia przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w tej grupie chorych, wymaga dłuższej obserwacji.

Van der Kwast i wsp.²⁵ przeprowadzili centralną analizę patomorfologiczną tkanek nowotworu uzyskanych od 552 spośród włączonych do badania chorych. Stwierdzili, że stan marginesu chirurgicznego był najsilniejszym czynnikiem przepowiadającym poprawę czasu przeżycia bez nawrotu biochemicznego dzięki wczesnej radioterapii pooperacyjnej. Postępowanie takie pozwoliło zapobiec 291/1000 zdarzeniom u chorych z PSM w porównaniu z 88/1000 zdarzeniami wśród chorych z ujemnym marginesem. Miejsce naciekania marginesu przez nowotwór nie miało wpływu na wynik leczenia.

Wiegel i wsp.²³ przedstawili wyniki uzyskane u 385 chorych na raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania pT3N0 przydzielonych losowo do grupy wczesnego napromieniania po operacji (dawką 60 Gy) lub do grupy obserwowanej. Chorzy z utrzymującymi się oznaczalnymi stężeniami PSA otrzymali wczesną radioterapię po operacji niezależnie od losowego przydziału do grupy leczenia, natomiast 39 innych chorych nie otrzymało leczenia, do którego zostali zakwalifikowani losowo. Analiza intention-to-treat całej grupy wykazała poprawę 5-letniego przeżycia bez biochemicznej progresji nowotworu w grupie poddanej radioterapii po operacji (55 vs 44%), różnica nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej ($p=0,054$). W drugiej interesującej analizie intention-to-treat u 307 randomizowanych chorych, u których stężenia PSA po zabiegu były nieoznaczalne, stwierdzono znamienne statystycznie poprawę 5-letniego przeżycia bez biochemicznej progresji nowotworu (72 vs 54%) po wczesnym zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej. Ograniczeniami tego badania były krótki czas obserwacji oraz poważne niedociągnięcia metodologiczne, ale jego wyniki nie zaprzeczają obserwacjom wynikającym z dwóch wcześniejszych badań przeprowadzonych z udziałem większych grup chorych.

RATUJĄCA RADIOTERAPIA PO OPERACJI

Przydatność ratującej radioterapii pooperacyjnej (salvage postoperative radiotherapy, SRT) u chorych z biochemicznymi lub klinicznymi cechami progresji po prostatektomii oceniano dotąd jedynie retrospektywnie w pojedynczych ośrodkach lub w analizach wieloośrodkowych. Są to obserwacje prowadzone niekiedy przez dziesięciolecia, a interpretację wyników utrudniają: niejednorodny dobór chorych, różnice w technice napromieniania, stosowaniu leczenia hormonalnego i odstępach między badaniami kontrolnymi, a także odmienne definicje biochemicznej progresji.

W późniejszych doniesieniach odległe aktualizowane 6-letnie przeżycia bez nawrotów biochemicznych (biochemical relapse-free survival, bRFS) wyniosły po SRT 32-57%,^{26,27} przeżycia 7-letnie 51,9%,²⁸ 8-letnie 35%,²⁹ a 10-letnie 25%.³⁰ Tak duże różnice odzwierciedlają odmienną czas trwania obserwacji, zastosowanych zasad doboru chorych oraz czynników zależnych od SRT.

Czynnikami określającymi zaawansowanie nowotworu w trakcie radioterapii są jego wyczuwalność podczas badania gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę oraz stężenie PSA. Czynniki patomorfologiczne i biochemiczne wpływające na ryzyko progresji miejscowej lub systemowej są: PSM, naciekanie pęcherzyków nasiennych, zajęcie naczyń i węzłów chłonnych, stopień złośliwości według klasyfikacji Gleasona, czas podwojenia stężenia PSA po operacji oraz odpowiedź biochemiczna na radioterapię.

Zdaniem wielu autorów wyczuwanie ogniska nowotworu podczas badania gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a odsetek wyleczeń biochemicznych wynosi wśród takich chorych 0-11%.^{31,32} MacDonald i wsp.³³ stwierdzili znamienne pogorszenie odsetka 5-letniego przeżycia wśród chorych leczonych z powodu klinicznych cech nawrotu nowotworu (78 vs 96%).

W analizie jednoczynnikowej dużych grup chorych czynnikami rokowniczymi pozwalającymi przewidzieć wyleczenie biochemiczne okazały się: stopień T zaawansowania nowotworu, rasa i pochodzenie etniczne, rozpoznanie stopnia zaawansowania pT3, naciekanie pęcherzyków nasiennych, stopień złośliwości według klasyfikacji Gleasona oraz stężenie PSA przed rozpoczęciem napromieniania.^{34,35} Analiza wieloczynnikowa wykazała, że niezależnymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć nawrót biochemiczny były jedynie małe stężenia PSA przed radioterapią^{34,35} lub stopień złośliwości według Gleasona.³⁵

Stevenson i wsp.³⁶ przedstawili wyniki uzyskane łącznie u 1540 chorych poddanych ratującej radioterapii w 17 ośrodkach północnoamerykańskich. Całkowite aktualizowane 6-letnie bRFS wyniosło 32%. Szczegółowa analiza danych pochodzących od 1326 chorych nieotrzymujących terapii hormonalnej wykazała, że w grupie o najkorzystniejszych czynnikach rokowniczych (stężenie

PSA przed radioterapią <2,0, punktacja w skali Gleasona <8, brak PSM, PSADT po prostatektomii >10 miesięcy) 4-letnie bRFS wyniosło 69%. W grupie o najmniej korzystnych czynnikach rokowniczych (stężenie PSA przed radioterapią >2,0, punktacja w skali Gleasona >7, dodatni margines chirurgiczny) 4-letnie bRFS wyniosło 18%. Wieloczynnikowa analiza proporcjonalnego ryzyka regresji według Coxa wykazała, że dla całej populacji zmiennymi czynnikami rokowniczymi dla bRFS po SRT okazały się: stężenie PSA przed SRT, stopień złośliwości nowotworu według klasyfikacji Gleasona w chwili operacji, PSADT, stan marginesów chirurgicznych, stosowanie leczenia przeciwoandrogenowego przed lub w trakcie SRT oraz występowanie przerzutów w węzłach chłonnych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LECZENIA SKOJARZONEGO

Profile toksyczności leczenia chirurgicznego i napromieniania wiązkami zewnętrznymi są odmienne. Najczęstszymi powikłaniami operacji są zaburzenia wzdru prącia, nietrzymanie moczu i zwężenie cewki moczowej.³⁷⁻³⁹ Do najczęstszych trwałych działań niepożądanych radioterapii należą: zaburzenia wzdru prącia, częstomocz, częste oddawanie stolca, parcia naglące oraz krwawienie. Późne lub utrzymujące się zmiany popromienne rozwijają się powoli, a około 80% z nich ujawnia się co najmniej 3 lata po leczeniu.⁴⁰⁻⁴³ Trudno się dziwić, że udowodniono większą toksyczność leczenia skojarzonego niż każdej z metod stosowanej odrębnie.^{20,22,24}

Powikłania leczenia opisano w dwóch RCT oceniających przydatność skojarzenia leczenia chirurgicznego z radioterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Bolla i wsp.²² stwierdzili w tkankach prawidłowych zamiennie większą skumulowaną 5-letnią częstość występowania późnych działań niepożądanych 2 lub 3 stopnia według klasyfikacji Radiation Therapy Oncology Group po leczeniu skojarzonym. Najcięższe działania niepożądane (3 stopnia) wystąpiły u 4,2% chorych poddanych leczeniu skojarzonemu i nie były zamiennie częstsze niż po wyłącznym leczeniu chirurgicznym (2,6%). Podczas analizy etapowej nie wykazano zwiększenia częstości występowania nietrzymania moczu po leczeniu skojarzonym.⁴⁵ Thompson i wsp.²⁰ opisali powikłania po dłuższym okresie obserwacji, trwającym 10,6 roku. Były one częstsze po leczeniu skojarzonym, a należały do nich działania niepożądane ze strony odbyticy (3,3 vs 0%) oraz zwężenie cewki moczowej (17,8 vs 9,5%). Podobnie jak w badaniu Bolli i wsp., ogólna częstość występowania całkowitego nietrzymania moczu nie była zamiennie większa w grupie leczenia skojarzonego (6,5 vs 2,8% w grupie wyłącznie operowanej).

Na podstawie łącznej analizy retrospektywnej Feng i wsp.⁴⁶ przedstawili późne działania niepożądane obserwowane w grupie 959 chorych poddanych operacji i radioterapii. Po 5 latach późne działania niepożądane 2 lub 3 stopnia ze strony układu moczowo-płciowego stwierdzono odpowiednio u 10 i 1% leczonych, zaś dzia-

łania niepożądane 2 lub 3 stopnia ze strony przewodu pokarmowego odpowiednio u 4 i 0,4% chorych.

W żadnym z tych badań nie oceniano częstości występowania zaburzeń wzdru prącia, choć autorzy innych opracowań oceniali wpływ leczenia skojarzonego na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia.

Moinpour i wsp.⁴⁷ przedstawili dane pochodzące z randomizowanego badania, dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Były to obserwacje z przytaczanego wcześniej badania SWOG. W porównaniu z grupą poddaną wyłącznie operacji, chorzy po przebytej radioterapii zgłaszali zamiennie statystycznie pogorszenie czynności jelita w ciągu 2 lat oraz pogorszenie czynności układu moczowego w trakcie trwania badania. Po okresie występowania ostrych objawów czynność układu moczowego z czasem się stabilizowała, natomiast czynność jelita z czasem się pogarszała w obu leczonych grupach. Zaburzenia wzdru prącia występowały w chwili randomizacji niemal powszechnie i z czasem nie zmieniły się w obu grupach. Po 5 latach częstość ich występowania w obu grupach zmniejszyła się do 80%. Ogólna jakość życia zależna od stanu zdrowia była gorsza po radioterapii (40 vs 56% wartości prawidłowej), choć w 5 roku obserwacji prawidłowe ogólne funkcjonowanie zgłosiło 69% chorych poddanych radioterapii w porównaniu z 51% chorych, których wyłącznie operowano.

Przedstawione wyniki wskazują, że chociaż zastosowanie radioterapii po operacji zwiększa częstość występowania działań niepożądanych ze strony jelita, pęcherza moczowego oraz zaburzeń sprawności seksualnej, ogólny wpływ napromieniania na jakość życia nie jest zbyt duży i nie powinien stać się przyczyną odstępowania od wykorzystywania tej metody.

Zmodyfikowanie technik napromieniania w celu zmniejszenia toksyczności leczenia skojarzonego wymaga przeprowadzenia dalszych badań.⁴⁸

RADIOTERAPIA ADIUWANTOWA CZY RADIOTERAPIA RATUJĄCA?

Dostępne dowody 1 stopnia potwierdzają przydatność wczesnego napromieniania po operacji u chorych z niekorzystnymi cechami patomorfologicznymi, ponieważ poprawia ono wyniki w zakresie wyleczenia biochemicznego, klinicznego wyleczenia miejscowego, a w jednym z badań również przeżycia całkowitego.

Badania te zaprojektowano jednak w celu porównania wyników stosowania wczesnej radioterapii pooperacyjnej z wynikami wyłącznej operacji i odbyły się one przed wprowadzeniem czułych testów oznaczających stężenia PSA. Chorzy randomizowani wówczas dziś zostaliby zakwalifikowani obligatoryjnie do radioterapii adiuwantowej lub ratującej. Ponadto w badaniach tych wykazano, że nie u wszystkich chorych poddanych radioterapii osiągnięto wyleczenie oraz nie u wszystkich chorych wyłączanie obserwowanych nastąpiła progresja. Nie ma wątpliwości,

że napromienianie po operacji nieznacznie zwiększa częstość występowania późnych działań niepożądanych ze strony układu moczowo-płciowego i przewodu pokarmowego, a także zaburzeń sprawności seksualnej.

Określenie, którzy chorzy odnieśliby największą korzyść z ograniczenia się do obserwacji po prostatektomii radykalnej, a u których byłoby lepiej zastosować wczesną radioterapię lub nawet bardziej intensywne skojarzone leczenie miejscowe i systemowe, wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Takich informacji mogą dostarczyć jedynie wyniki trwających badań, w tym MRC/NCIC-CTG RADICALS, których wiarygodność należy potwierdzić w kolejnych doświadczeniach.

Do czasu ich uzyskania chorym z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi po operacji, takimi jak stopień zaawansowania pT3 i PSM, powinno się przedstawić w trakcie rozmowy z radioterapeutą korzyści i niedogodności wynikające z zastosowania wczesnej radioterapii pooperacyjnej. Chorzy i onkolodzy wybierający po operacji obserwację i ewentualną radioterapię ratującą muszą być świadomi braku dowodów 1 stopnia potwierdzających słuszność takiego postępowania oraz tego, że dostępne piśmiennictwo zgodnie wskazuje na zależność skuteczności leczenia od stężenia PSA w trakcie jego trwania.

PODSUMOWANIE

U większości chorych poddanych radioterapii ratującej następuje progresja nowotworu. Mimo danych sugerujących korzystny wpływ adiuwantowego leczenia systemowego brakuje dowodów umożliwiających ustalenie optymalnych zasad takiego postępowania. Schematy adiuwantowego leczenia systemowego wymagają oceny w badaniach randomizowanych, a w obliczu braku danych należy ustalić wytyczne dotyczące adiuwantowej hormonoterapii.

Poza tym radioterapia pooperacyjna mogłaby zyskać powszechną akceptację, gdyby udało się opanować wywołane przez nią działania niepożądane. Trwają badania zmierzające do optymalizacji objętości terapeutycznej, dawkowania i techniki napromieniania po operacji.^{48,49}

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z Current Opinion in Supportive and Palliative Care, September 2010, 4 (3): 135-140, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
- 2 Suekane S, Noguchi M, Nakashima O, et al. Percentages of positive cores, cancer length and Gleason grade 4/5 cancer in systematic sextant biopsies are all predictive of adverse pathology and biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2007;14:713-718.
- 3 Eisenberger M, Cowan J, Davies B, et al. The importance of tumor palpability and transrectal ultrasonographic appearance in the contemporary clinical staging of prostate cancer. *Urol Oncol* 2009. [Epub ahead of print]
- 4 Potdevin L, Ercolani M, Jeong J, Kim I. Functional and oncologic outcomes comparing interfascial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. *J Endourol* 2009;23:1479-1484.
- 5 Zorn K, Wille M, Thong A, et al. Continued improvement of perioperative, pathological and continence outcomes during 700 robot-assisted radical prostatectomies. *Can J Urol* 2009;16:4742-4749.
- 6 Hong Y, Sutherland D, Linder B, Engel J. 'Learning curve' may not be enough: assessing the oncological experience curve for robotic radical prostatectomy. *J Endourol* 2010;24:473-477.
- 7 Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham J, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55:87-99.
- 8 Audenet F, Comperat E, Serigne E, et al. Oncologic control obtained after radical prostatectomy in men with a pathological Gleason score 8: a single-center experience. *Urol Oncol* 2009. [Epub ahead of print]

- 9 Boorjian S, Blute M. Surgical management of high-risk prostate cancer: the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol* 2008;26:530-532.
- 10 Kawamori N, Saito S, Ishidoya S, et al. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: biochemical outcome. *Int J Urol* 2009;16:733-738.
- 11 Zelefsky M, Kattan M, Fearn P, et al. Pretreatment nomogram predicting 10-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2007;70:283-287.
- 12 Boorjian S, Karnes R, Crispen P, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2010;183:1003-1009.
- 13 Hong S, Han B, Lee S, et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi (> or = 12)-core prostate biopsy. *World J Urol* 2009;27:271-276.
- 14 Zam N, Tan P, Sim H, et al. Correlation between prostate needle biopsies and radical prostatectomy specimens: can we predict pathological outcome? *Pathology* 2008;40:586-591.
- 15 Moreira D, Presti JJ, Aronson W, et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol* 2009;182:2250-2255.
- 16 Tollefson M, Slezak J, Leibovich B, et al. Stratification of patient risk based on prostate-specific antigen doubling time after radical retropubic prostatectomy. *Mayo Clin Proc* 2007;82:422-427.
- 17 Kinoshita H, Kamoto T, Nishiyama H, et al. Prostate specific antigen nadir determined using ultra-sensitive prostate specific antigen as a predictor of biochemical progression after radical prostatectomy in Japanese males. *Int J Urol* 2007;14:930-934.

- 18 Swindle P, Eastham J, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174:903-907.
- 19 Resnick M, Canter D, Guzzo T, et al. Defining pathological variables to predict biochemical failure in patients with positive surgical margins at radical prostatectomy: implications for adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 2010;105:1377-1380.
- 20 Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335.
- 21 Swanson G, Riggs M, Hermans M. Pathologic findings at radical prostatectomy: risk factors for failure and death. *Urol Oncol* 2007;25:110-114.
- 22 Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
- Randomizowane badanie z grupą kontrolną ukazujące zalety wczesnej radioterapii pooperacyjnej u chorych z niekorzystnymi cechami patomorfologicznymi.
- 23 Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924-2930.
- Kolejne randomizowane badanie z grupą kontrolną ukazujące zalety wczesnej radioterapii pooperacyjnej u chorych z niekorzystnymi cechami patomorfologicznymi. Ograniczeniami tego badania są jego niewłaściwy projekt i krótki czas obserwacji.

- 24 Thompson I, Tangen C, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized trial. *J Urol* 2009; 181:956–962.
- Uaktualnienie wyników badania po długotrwałej obserwacji wskazuje na korzystniejsze przeżycie chorych z niekorzystnymi cechami patomorfologicznymi dzięki zastosowaniu radioterapii wcześniej po operacji.
- 25 Van der Kwast T, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25:4178–4186.
- 26 Stephenson A, Scardino P, Kattan M, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035–2041.
- 27 Moreira D, Jayachandran J, Presti JJ, et al. Validation of a nomogram to predict disease progression following salvage radiotherapy after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *BJU Int* 2009;104:1452–1456.
- 28 Jerezek-Fossa B, Zerini D, Vavassori A, et al. Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:115–125.
- 29 Buskirk S, Pisansky T, Schild S, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* 2006;176:985–989.
- 30 Pazona J, Han M, Hawkins S, et al. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1282–1286.
- 31 Choo R, Hruba G, Hong J, et al. (IN)-efficacy of salvage radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:269–276.
- 32 Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59:51–60.
- 33 MacDonald O, Schiel S, Vora S, et al. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004;64:760–764.
- 34 Macdonald O, D'Amico A, Sadetsky N, et al. Predicting PSA failure following salvage radiotherapy for a rising PSA postprostatectomy: from the CaPSURE database. *Urol Oncol* 2008;26:271–275.
- 35 Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, et al. Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1411–1417.
- 36 Brooks J, Albert P, Wilder R, et al. Long-term salvage radiotherapy outcome after radical prostatectomy and relapse predictors. *J Urol* 2005;174:2204–2208.
- 37 Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder A, et al. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008;101:833–836.
- 38 Elliott S, Meng M, Elkin E, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol* 2007;178:529–534.
- 39 Glickman L, Godoy G, Lepor H. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;181:731–735.
- 40 Siglin J, Kubicek G, Leiby B, Valicenti R. Time of decline in sexual function after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009. [Epub ahead of print]
- 41 Peeters S, Heemsbergen W, van Putten W, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1019–1034.
- 42 Huang E, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1314–1321.
- 43 Christie D, Denham J, Steigler A, et al. Delayed rectal and urinary symptomatology in patients treated for prostate cancer by radiotherapy with or without short term neo-adjuvant androgen deprivation. *Radiother Oncol* 2005;77:117–125.
- 44 Hu J, Elkin E, Pasta D, et al. Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):703–707.
- 45 van Cangh P, Richard F, Lorge F, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:164–166.
- 46 Feng M, Hanlon A, Pisansky T, et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1417–1423.
- 47 Moinpour C, Hayden K, Unger J, et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:112–120.
- 48 Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with postoperative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93:207–212.
- 49 Wiltshire K, Brock K, Haider M, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1090–1099.