

Postępowanie u mężczyzn w podeszłym wieku chorych na raka gruczołu krokowego

Shelley X. Bian, MD, Karen E. Hoffman, MD, MHSc, MPH

Semin Radiat Oncol 2013, 23: 198-205.

Mężczyźni w podeszłym wieku stanowią znaczny odsetek chorych na raka gruczołu krokowego (prostate cancer, PrCa). Chociaż PrCa ograniczony do stercza często wzrasta powoli, u chorych w podeszłym wieku nowotwór ten jest na ogół bardziej zaawansowany i stwarza większe zagrożenie zgonem niż u chorych młodszych. W przewidywaniu, kto może odnieść korzyść dzięki zastosowaniu aktywnego leczenia, ważną rolę odgrywa nie tylko wiek, lecz również wiele innych czynników, np. schorzenia współistniejące, przewidywana długość życia oraz cechy nowotworu. Staranne rozważenie tych czynników ułatwia zapobieganie włączaniu zbyt intensywnego leczenia u chorych w podeszłym wieku obciążonych przez nowotwór małym ryzykiem oraz zastosowaniu niedostatecznego leczenia u chorych w podeszłym wieku obciążonych dużym ryzykiem. Decyzje terapeutyczne należy podejmować indywidualnie, przeciwstawiając korzyści wynikające z leczenia jego potencjalnemu ryzyku i działaniom niepożądanym obserwowanym u mężczyzn w podeszłym wieku, niezależnie od tego, czy rozważa się wykorzystanie postępowania chirurgicznego, napromieniania, czy leczenia przeciwoandrogenowego.

Rak gruczołu krokowego (PrCa) jest najczęstszym nowotworem złośliwym i jedną z głównych przyczyn zgonów mężczyzn w wieku powyżej 60 lat. W chwili ustalenia rozpoznania tego nowotworu ponad 50% chorych ma powyżej 65 lat, a niemal 25% powyżej 75 lat (ryc. 1). Zgodnie z oszacowaniami w 2050 r. w Stanach Zjednoczonych liczba mężczyzn w wieku powyżej 65 lat podwoi się i będzie ich blisko 40 milionów.¹ W miarę powiększania się populacji osób w podeszłym wieku PrCa będzie rozpoznawany u coraz większej liczby mężczyzn.

Wybór postępowania właściwego dla mężczyzn w podeszłym wieku jest trudny. W porównaniu z młodszymi mężczyznami rozpoznawany u nich PrCa cechuje się wyższym stopniem złośliwości, a zgon z powodu tego nowotworu jest wśród nich bardziej prawdopodobny (ryc. 2). U wielu z nich skuteczne byłyby standardowe metody leczenia radykalnego o udowodnionym korzystnym wpływie na przeżycie. Z kolei jednak mężczyźni w podeszłym wieku są obciążeni większym prawdopodobieństwem współistnienia innych schorzeń, co sprawia, że działania niepożądane są dla nich większym zagrożeniem. Poważne schorzenia współistniejące często wpływają na umieralność i wykluczają możliwość zastosowania agresywnego leczenia z powodu PrCa.

Trudność w leczeniu tej populacji chorych wynika z konieczności zrównoważenia zagrożeń powodowanych przez leczenie radykalne korzystnym wpływem na przeżycie i jakość życia, często bowiem zastosowane u nich postępowanie jest zbyt intensywne albo niewystarczające. Wybór optymalnego postępowania w tej grupie chorych wymaga uwzględnienia charakterystyki no-

Dr Bian,

Department of Radiation Oncology,
The University of Texas,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX, Stany Zjednoczone.

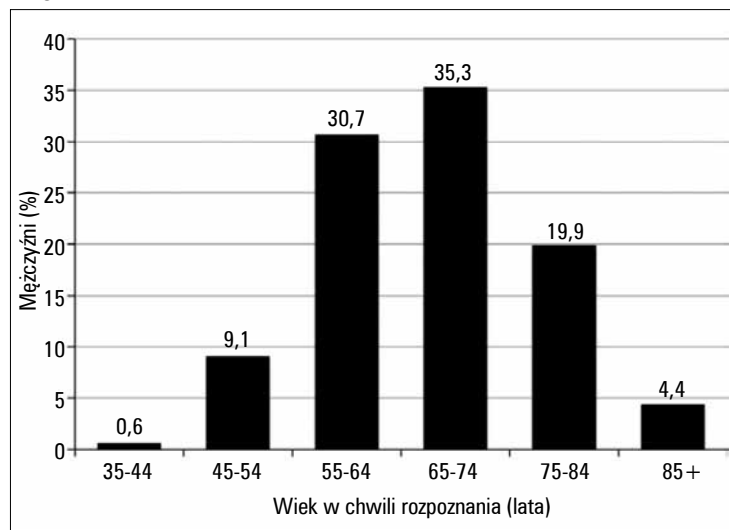
Dr Hoffman,

Department of Radiation Oncology,
The University of Texas,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Karen E. Hoffman,
Department of Radiation Oncology,
The University of Texas,
MD Anderson Cancer Center,
1515 Holcombe Boulevard, Unit
1202, Houston, TX 77030, USA;
e-mail: khoffman1@mdanderson.
org

RYCINA 1



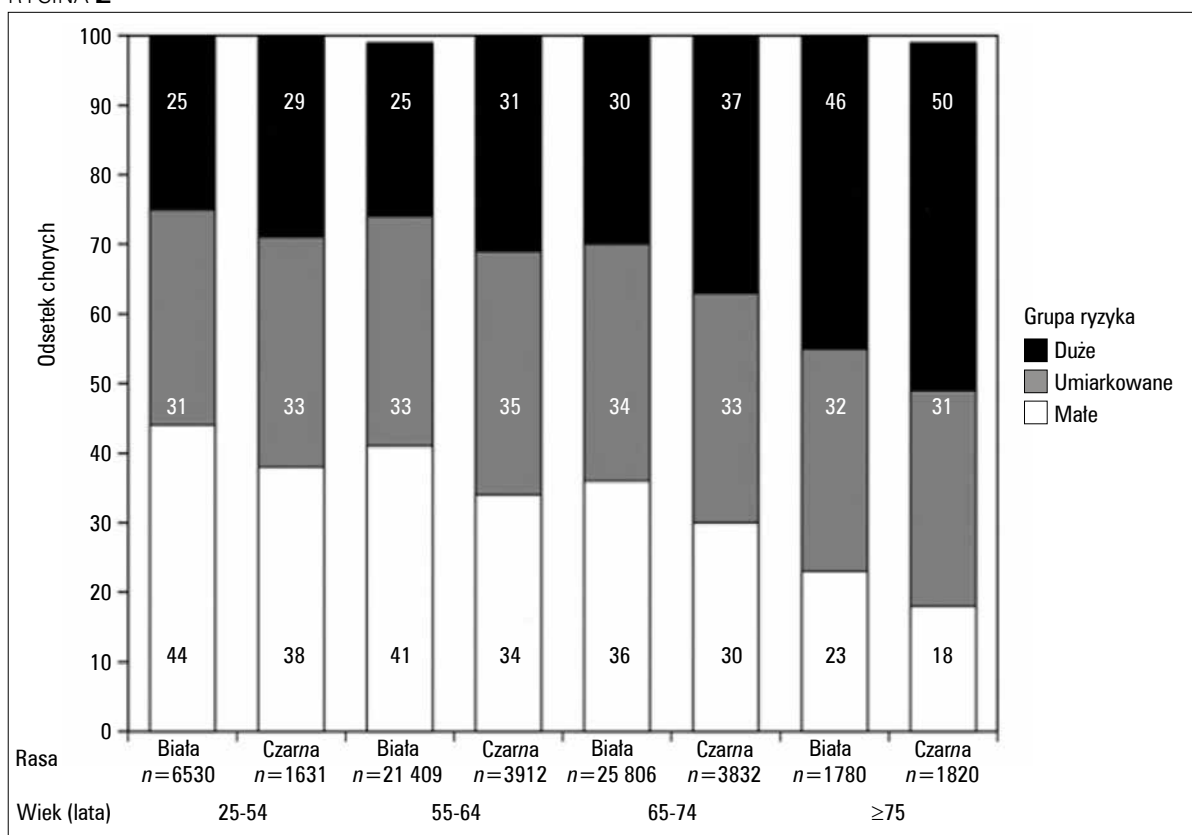
Rozkład wieku mężczyzn, u których rozpoznano raka gruczołu krokowego w Stanach Zjednoczonych. Zaadaptowano z SEER Cancer Statistics Review.⁶¹

wotworu, chorób współistniejących, stanu sprawności, przewidywanej długości życia (life expectancy, LE), preferencji chorego oraz swoistych działań niepożądanych leczenia).

OSZACOWANIE LE I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

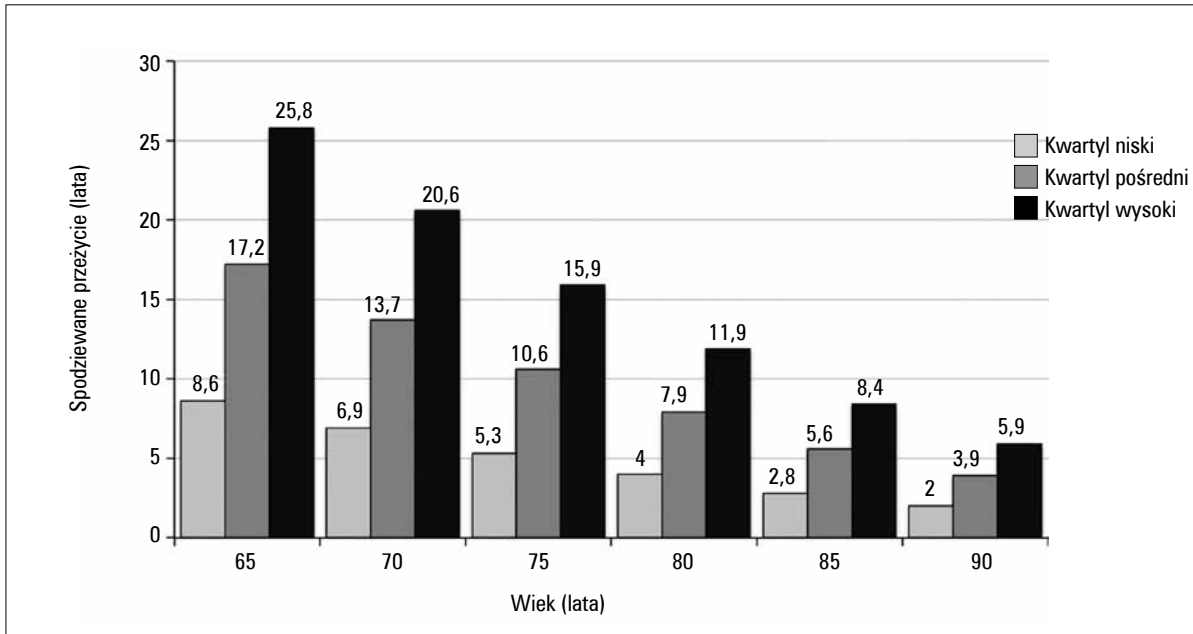
W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) podkreślono konieczność oszacowania LE podczas rozważania sposobu postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa.² U chorych na PrCa obciążonego małym lub umiarkowanym ryzykiem, których spodziewane przeżycie przekracza 10 lat oraz u chorych na PrCa obciążonego bardzo małym ryzykiem, których spodziewane przeżycie przekracza 20 lat, zaleca się stosowanie aktywnego leczenia. Z uwagi na powolny przebieg PrCa zaawansowanego miejscowo wśród chorych, których spodziewane przeżycie jest krótsze niż 10 lat, zwiększa się prawdopodobieństwo zgonu z przyczyny innej niż PrCa, natomiast mało

RYCINA 2



Rozkład przynależności do grup ryzyka w zależności od wieku i rasy wśród chorych, których dane zgromadzono w SEER Cancer Registry. Przedrukowano za zgodą z Oxford University Press.⁶²

RYCINA 3



Oszacowane spodziewane przeżycie mężczyzn z grup niskiego, pośredniego i wysokiego kwartyłu oceny stanu zdrowia stratyfikowanych w zależności od wieku, na podstawie 2007 Social Security Life Tables⁶³ i wytycznych NCCN dotyczących oszacowania spodziewanego przeżycia.⁵

prawdopodobne, by radykalne leczenie z powodu tego nowotworu okazało się dla ich korzystne. W populacji chorych w podeszłym wieku LE częściej jest brana pod uwagę. W tej grupie chorych LE jest oczywiście krótsza niż w populacji ogólnej, dokładniejsza ocena wskazuje jednak, że stan ich zdrowia i długość życia są bardzo zmienne. W wielu badaniach wykazano, że – oprócz wieku – schorzenia współistniejące były niezbędnym elementem w przewidywaniu LE.^{3,4}

W opracowaniu wytycznych NCCN dotyczących postępowania z będącymi w podeszłym wieku chorymi na nowotwory wykorzystano plan Waltera i Covinsky'ego, uzależniający LE również od schorzeń współistniejących.⁵ Dla każdej grupy wiekowej ustalano średnią LE na podstawie tabel gwarancji przeżycia w danej społeczności. Dla mężczyzn należących do grupy najwyższego kwartyłu w ocenie stanu zdrowia liczba ta zwiększyła się o 50%, a dla mężczyzn z grupy najniższego kwartyłu zmniejszyła się o 50%. Mężczyźni z grup środkowych dwóch kwartyli utrzymali wartość swoją dla wieku. Na rycinie 3 przedstawiono zmienność populacji wiekowej mężczyzn w wieku od 65 do 90 lat w zależności od LE. Z jednej strony wśród mężczyzn 65-letnich są tak obciążeni schorzeniami współistniejącymi, że średni czas ich przeżycia jest krótszy niż 10 lat, z drugiej w grupie zdrowych 80-latków można się spodziewać niemal 12-letniej

LE. Zbliżone do omawianych tabele oceny czasu przeżycia często wykorzystuje się w celu zobrazowania tendencji, nie pozwalają one jednak na oszacowanie przeżycia poszczególnych chorych. W celu bardziej swoistej oceny schorzeń współistniejących NCCN powołuje się na kilka wiarygodnych statystycznie wskaźników, takich jak wskaźnik schorzeń współistniejących Charlsona (Charlson comorbidity index, CCI), wskaźnik schorzeń współistniejących u dorosłych 27, skumulowana skala oceny chorób oraz kwestionariusz wielowymiarowej oceny czynnościowej Older Americans Resources and Services. Swoiście dla grupy chorych na PrCa posłużono się CCI, wskaźnikiem schorzeń współistniejących u dorosłych 27, wskaźnikiem Kaplana-Feinsteina oraz wskaźnikiem ogólnego obciążenia schorzeniami.

Do przewidywania LE opracowano też modele nomogramów statystycznych uwzględniające wiek, informacje o schorzeniach współistniejących oraz czynniki zależne od nowotworu. Dokładność zasługujących na uwagę modeli Cowena,⁶ Tewariego⁷ i Albertsena⁸ waha się od 69 do 72%. W modelu Albertsena dodanie oceny w skali Gleasona znamienne i niezależnie poprawia przewidywanie LE na podstawie trzech wskaźników (CCI, wskaźnika Kaplana-Feinsteina i wskaźnika schorzeń współistniejących). W 2007 r. Walz i wsp.⁹ wykorzystali CCI i wiek do opracowania nomogramu

pozwalającego przewidzieć prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn innych niż PrCa w ciągu 10 lat po zakończeniu leczenia radykalnego. Opisana przez nich dokładność tego nomogramu była bardzo duża, wyniosła bowiem 84,3%. Dotychczas nie ustalono standardowej metody przewidywania LE, ale najdokładniejsze służące temu celowi metody dla poszczególnych chorych na PrCa opierają się na złożonych i wszechstronnych modelach statystycznych.

Grupa mężczyzn w podeszłym wieku chorych na zaawansowanego miejscowo PrCa jest niejednorodna. Podejmując decyzje terapeutyczne w tej populacji trzeba pamiętać, by – oprócz wieku chronologicznego i cech choroby – uwzględnić wszelkie aspekty stanu ich zdrowia, w tym schorzenia współistniejące, stan sprawności oraz zagadnienia psychospołeczne. Na LE wpływają również takie czynniki, jak tolerancja leczenia, częstość występowania działań niepożądanych i wynik leczenia.

ZBYT INTENSYWNE LECZENIE CHORYCH NA PrCa OBCIĄŻONYCH MAŁYM RYZYKIEM

U chorych na PrCa zaawansowanego miejscowo ważną rolę odgrywa aktywna obserwacja. Nowotwór ten rozwija się zwykle powoli, a w grupie mężczyzn obciążonych wieloma schorzeniami współistniejącymi i mniej sprawnych bardziej prawdopodobny jest zgon z innego powodu, zwłaszcza jeśli rak jest obciążony małym lub umiarkowanym ryzykiem. Wytyczne NCCN zalecają aktywną obserwację u chorych obciążonych bardzo małym ryzykiem i z LE <20 lat, chorych obciążonych małym ryzykiem i z LE <10 lat oraz jako równoważną alternatywę dla radykalnej radioterapii (RT) u chorych obciążonych umiarkowanym ryzykiem i z LE <10 lat.² Aktywna obserwacja polega na monitorowaniu przebiegu choroby za pomocą oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (prostate specific antigen, PSA), badania gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę (digital rectal examination, DRE) oraz biopsji gruczołu, z intencją rozpoczęcia leczenia radykalnego w razie progresji nowotworu.

Opublikowane badania skuteczności aktywnej obserwacji u chorych na PrCa obciążonych małym ryzykiem wykazały niewielkie odsetki umieralności. Wczesne wyniki, które uzyskali Dall'Erà i wsp.¹⁰ oraz Tosoian i wsp.¹¹ ujawniły, że w liczących 321 i 769 osób grupach chorych obciążonych odpowiednio bardzo małym i małym ryzykiem przeżycie swoiste dla PrCa wyniosło 100%. W prospektywnym badaniu oceniającym aktywną obserwację, które przeprowadzili Klotz i wsp.,²³ obserwowano 450 chorych na PrCa obciążonych małym ryzykiem. Leczenie rozpoczynano po rozpoznaniu progresji klinicznej, patomorfologicznej lub

biochemicznej (wyrażonej zwiększeniem stężenia PSA). Aktuariale 10-letnie przeżycie swoiste dla PrCa wyniosło 97,2%. U 30% chorych podwyższono ostatecznie stopień zaawansowania i rozpoczęto ich leczenie.

Podobnie zachęcające wyniki uzyskane w populacji chorych w podeszłym wieku opisywali również inni autorzy. Lu-Yao i wsp.¹³ wykorzystali dane z programu Medicare, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), do analizy wyników mężczyzn w wieku powyżej 65 lat poddanych postępowaniu zachowawczemu w czasach, gdy oznaczano już stężenie PSA (lata 1992-2002). Swoista dla PrCa 10-letnia umieralność mężczyzn w wieku 66-74 lata chorych na średnio zróżnicowanego raka wyniosła 6%. Jest to znaczna poprawa w porównaniu z sięgającą 15-23% umieralnością takich chorych przed rozpoczęciem oznaczania stężenia PSA (lata 1949-92). Takie wyniki osiągnięto częściowo dzięki upowszechnieniu badań przesiewowych wprowadzających w błąd wynikający z wyprzedzenia rozpoznania, nadal jednak odzwierciedlają one opłacalność sprawowania aktywnego nadzoru w populacji mężczyzn w podeszłym wieku. W przeprowadzonym w krajach skandynawskich badaniu porównującym staranną obserwację z prostatektomią radykalną (radical prostatectomy, RP) stwierdzono lepsze przeżycie po RP wśród mężczyzn w wieku poniżej 65 lat, natomiast brak różnic w przeżyciu swoistym dla choroby, przeżyciu wolnym od przerzutów nowotworu i przeżyciu całkowitym wśród mężczyzn w wieku powyżej 65 lat.¹⁴ Obciążony małym ryzykiem PrCa przebiega powoli, dlatego u mężczyzn w podeszłym wieku, których spodziewane przeżycie jest krótkotrwałe, aktywna obserwacja jest ważną metodą postępowania.

Chociaż u mężczyzn w podeszłym wieku z PrCa obciążonych małym ryzykiem i cechujących się ograniczonym spodziewanym przeżyciem zastosowanie aktywnej obserwacji jest bardziej prawdopodobne niż u chorych młodszych, nadal wielu z nich jest leczonych agresywnie. Cooperberg i wsp.¹⁵ przeanalizowali metody leczenia chorych na PrCa obciążonych małym ryzykiem, posługując się danymi zgromadzonymi w bazie Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) w latach 1989-2001. Stwierdzili, że obecnie aktywnej obserwacji podlega mniej niż 50% chorych. W podgrupie 556 chorych w wieku 70-79 lat u 58% zastosowano radykalne leczenie miejscowe (prostatektomię, napromienianie wiązkami zewnętrznymi [external beam radiation therapy, EBRT], brachyterapię), u 18% pierwotne leczenie przeciwandrogenowe (androgen deprivation therapy, ADT), a tylko 24% obserwowano. Wśród 44 mężczyzn w wieku powyżej 80 lat większość poddano obserwacji, ale znaczna część nadal otrzymywała leczenie radykalne (25%) i ADT (36,4%). Podobnie w badaniu SEER Medicare przeprowadzonym

z udziałem 8323 mężczyzn w wieku 75 lat i starszych aktywne leczenie zastosowano u 72% chorych na PrCa obciążonych małym ryzykiem.¹⁶ Przytoczone dane sugerują zbyt częste wykorzystywanie leczenia radykalnego w populacji, w której aktywna obserwacja przyniosłaby podobne wyniki.

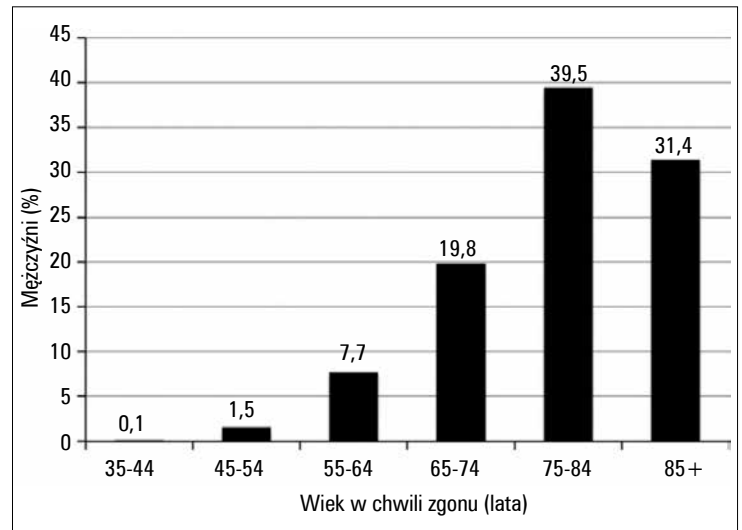
W omówionym wyżej badaniu SEER Medicare oceniano też wpływ schorzeń współistniejących na wybór leczenia i stwierdzono, że nie miały one znaczenia, ponieważ mężczyznom obciążonym poważniejszymi chorobami proponowano aktywne leczenie równie często, jak mężczyznom mniej obciążonym. Daskivich i wsp.¹⁷ potwierdzili taką tendencję w retrospektywnej analizie 509 mężczyzn z PrCa obciążonych małym ryzykiem. Stwierdzili oni, że wiek powyżej 75 lat jest silniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć wybór postępowania nieagresywnego niż współistnienie innych chorób lub ich brak. Wśród mężczyzn z 3 lub więcej punktami w skali oceny CCI agresywnie leczono 54%, podczas gdy w grupie mężczyzn w wieku powyżej 75 lat agresywne leczenie zastosowano u 16%. Wśród mężczyzn z co najmniej 3 punktami w skali oceny CCI odnotowano jednak większą 10-letnią umieralność z przyczyn niezwiązanych z PrCa (70 vs 24%).

Na zwiększoną częstość zbyt intensywnego leczenia chorych w podeszłym wieku wpływa występująca podczas podejmowania decyzji terapeutycznych skłonność do przywiązywania większej wagi do wieku chorego niż do współistniejących schorzeń. Decyzję o rozpoczęciu intensywnego leczenia obarczonych małym ryzykiem chorych na PrCa będących w podeszłym wieku należy starannie rozważyć, a zwłaszcza uwzględnić większe obciążenie schorzeniami współistniejącymi i krótszą LE.

NIEWYSTARCAJĄCE LECZENIE CHORYCH NA PrCa OBCIĄŻONYCH DUŻYM RYZYKIEM

Chociaż czujne wyczekiwanie i aktywna obserwacja są ważnymi aspektami leczenia chorych na PrCa, duża grupa mężczyzn w podeszłym wieku mogłaby odnieść korzyść dzięki zastosowaniu leczenia radykalnego. Naturalny przebieg PrCa u chorych młodszych różni się od przebiegu u chorych starszych. U starszych częściej rozpoznaje się PrCa o wyższym stopniu złośliwości, rzadziej kwalifikuje się ich do leczenia radykalnego i częściej umierają oni z powodu PrCa. Na rycinie 4 przedstawiono znaczną częstość zgonów mężczyzn w podeszłym wieku z powodu PrCa. Byłoby najlepiej, gdyby podejmowane decyzje terapeutyczne przyczyniały się do zminimalizowania częstości tych zgonów dzięki wyłanianiu i leczeniu chorych o spodziewanym dłuższym czasie przeżycia. Takie postępowanie pozwalałoby też uniknąć rozpoczynania zbyt intensywnego

RYCINA 4



Rozkład wieku chorych w chwili zgonu z powodu raka gruczołu krokowego w Stanach Zjednoczonych. Zaadaptowano z SEER Cancer Statistics Review.⁶¹

leczenia u chorych, którzy umrą z innych powodów zanim nastąpi progresja PrCa.

W przeciwieństwie do chorych obciążonych małym ryzykiem, wśród leczonych konserwatywnie chorych starszych obciążonych dużym ryzykiem umieralność swoista dla raka gruczołu krokowego jest wyjątkowo duża. Albertsen i wsp.¹⁸ przedstawili 20-letnie wyniki uzyskane u 767 chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa, u których zastosowali obserwację lub wyłącznie ADT. W ciągu 20 lat od ustalenia rozpoznania w grupie chorych na PrCa z punktacją 8-10 w skali Gleasona umieralność swoista dla tego nowotworu wyniosła 66%. Podobne ryzyko wynoszące 64% stwierdzono w podgrupie najstarszych mężczyzn w wieku 70-74 lat. Wyniki te są całkowicie odmienne od uzyskanych u chorych na PrCa z punktacją 2-6 w skali Gleasona, wśród których 20-letnie przeżycie swoiste dla nowotworu wahało się od 7 do 27%. Chociaż u uczestników tego badania nowotwór rozpoznawano przed wprowadzeniem oznaczeń stężenia PSA, a ich umieralność była większa od obserwowanej w badaniach prowadzonych współcześnie, uzyskane wyniki potwierdzają ryzyko względne zastosowania postępowania konserwatywnego u obciążonych dużym ryzykiem chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa. W omawianym wyżej doniesieniu Lu-Yao i wsp.¹³ analizowali grupę mężczyzn w wieku 65-74 lata chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego leczonych konserwatywnie w czasie, gdy oznaczano już stężenie PSA. W grupie chorych

na raka z punktacją 8-10 w skali Gleasona 10-letnia umieralność swoista dla PrCa wyniosła 20-54% w porównaniu z 4-8% w grupie chorych na raka z punktacją 5-7. Z uwagi na duże odsetki umieralności swoistej dla nowotworu wyłączne postępowanie konserwatywne nie jest właściwe u poza tym zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku chorych na PrCa obciążonego dużym ryzykiem.

Chorzy na PrCa obciążonego dużym ryzykiem często nie otrzymują jednak leczenia radykalnego. Bechis i wsp.¹⁹ przeanalizowali zgromadzone w bazie CaPSURE dane chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa zwracając szczególną uwagę na wpływ wieku na przeżycie swoiste dla choroby. Stwierdzili, że u mężczyzn w wieku 75 lat i starszych częściej rozpoznawano PrCa obciążonego dużym ryzykiem i częściej leczono ich konserwatywnie, a prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworu było wśród nich większe. Na podstawie uwiarygodnionego wcześniej systemu Cancer of the Prostate Risk Assessment wyróżniono małe, umiarkowane i duże ryzyko związane z chorobą. W każdej z grup ryzyka wśród mężczyzn w wieku 75 lat i starszych prawdopodobieństwo podania ADT w monoterapii było większe niż prawdopodobieństwo zastosowania miejscowego leczenia radykalnego. Ponadto mężczyźni w wieku 75 lat i starsi z PrCa obciążonym dużym ryzykiem częściej otrzymywali ADT w monoterapii niż ich rówieśnicy z grupy obciążonej małym ryzykiem. Po skorygowaniu pod względem metody leczenia i ryzyka związanego z chorobą okazało się, że wiek nie wpływa już znamienne na umieralność z powodu PrCa. Przedstawione wyniki sugerują, że decyzje terapeutyczne dotyczące mężczyzn w podeszłym wieku opierają się bardziej na wieku niż na czynnikach zależnych od choroby i mogą odpowiadać za znaczny odsetek zgonów swoistych dla PrCa w populacji chorych starszych.

Niewystarczające leczenie widać szczególnie wyraźnie w podgrupie mężczyzn z PrCa obciążonych dużym ryzykiem, ale poza tym zdrowych. Przeprowadzona przez Roberts i wsp.¹⁶ analiza zgromadzonych w bazie SEER danych dotyczących chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa liczących powyżej 75 lat ujawniła, że radykalne leczenie miejscowe zastosowano u mniej niż 50% chorych z grupy dużego ryzyka, mimo że 2/3 z nich nie było obciążonych schorzeniami współistniejącymi. Schwartz i wsp.²⁰ przeanalizowali metody leczenia wykorzystane u 276 chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa. W celu oszacowania optymalnego postępowania dla każdego z nich posłużyli się modelem Markova, uwzględniającym wiek, punktację w skali Gleasona oraz schorzenia współistniejące. Największy odsetek chorych leczonych suboptymalnie stwierdzili w podgrupie poza tym zdrowych mężczyzn w wieku 70 lat i starszych, u których zaawansowanie nowotworu

w skali Gleasona oceniono na 5-7 lub 8-10 punktów (suboptymalne leczenie odpowiednio u 46,9 i 72,7% chorych).

Niewystarczające leczenie mężczyzn tylko nieznacznie obciążonych schorzeniami współistniejącymi również wpływa na dużą umieralność z powodu PrCa w populacji chorych w podeszłym wieku. Skądinąd zdrowych mężczyzn pomija się, podejmując decyzje terapeutyczne jedynie na podstawie wieku i mogą oni stracić wiele cennych lat, które zapewniłoby im radykalne leczenie miejscowe. Dlatego podczas oceny mężczyzn w podeszłym wieku ważne jest uwzględnianie nie tylko wieku, lecz również wielu czynników, w tym ryzyka zależnego od choroby oraz współistnienia innych schorzeń.

KTO ZYSKUJE NA AKTYWNYM LECZENIU?

Wykazano korzyści wynikające z zastosowania radykalnego leczenia miejscowego u poza tym zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku z PrCa obciążonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem. Alibhai i wsp.²¹ wykorzystali model prawdopodobieństwa przejść Markova do oceny LE oraz spodziewanego przeżycia dostosowanego do jego jakości (quality-adjusted life expectancy, QALE) u mężczyzn w wieku powyżej 65 lat chorych na zaawansowanego miejscowo PrCa, u których stosowano RP, EBRT lub czujne wyczekiwanie. U chorych na raka średnio zróżnicowanego (5-7 punktów w skali Gleasona) w wieku do 75 lat RP i EBRT poprawiały LE i QALE. W grupie chorych na raka źle zróżnicowanego (8-10 punktów w skali Gleasona) w wieku do 80 lat leczenie radykalne poprawiało LE i QALE. Korzyści odnoszone dzięki zastosowaniu leczenia potencjalnie radykalnego były ograniczone do mężczyzn nieobciążonych lub nieznacznie obciążonych chorobami współistniejącymi.

Na podstawie analizy 44 630 mężczyzn w wieku 65-80 lat chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa Wong i wsp.²² wykazali przewagę aktywnego leczenia nad obserwacją u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem. Rozpoczęcie aktywnego leczenia metodami RP lub RT w ciągu 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania przyczyniło się do zmniejszenia umieralności o 31% w ciągu 12 lat obserwacji. Ten korzystny wpływ rozszerzał się również na chorych mających w chwili rozpoznania nowotworu 75-80 lat oraz mężczyzn nieobciążonych w chwili rozpoznania schorzeniami współistniejącymi, a umieralność w tych podgrupach zmniejszyła się odpowiednio o 27 i 29%.

Leczenie przeciwoandrogenowe uzupełniające EBRT lub brachyterapię okazało się skuteczniejsze od wyłącznej RT w wybranej grupie chorych w podeszłym wieku.

Przeprowadzona w Dana Farber Cancer Institute (DFCI) analiza *post-hoc* wyników randomizowanych badań porównujących przydatność EBRT skojarzonej z ponad półroczną ADT z przydatnością wyłącznej EBRT w leczeniu chorych na PrCa obciążonych umiarkowanym lub dużym ryzykiem wykazała, że wśród mężczyzn w podeszłym wieku nieobciążonych lub nieznacznie obciążonych schorzeniami współistniejącymi leczenie skojarzone przyczyniło się do zmniejszenia umieralności z wszelkich przyczyn z 41 do 17%.²³ W dużym retrospektywnym badaniu oceniającym wyniki leczenia mężczyzn z PrCa obciążonych dużym ryzykiem, wśród mężczyzn nieobciążonych aktywną chorobą układu sercowo-naczyniowego brachyterapia połączona z ADT spowodowała poprawę umieralności swoistej dla tego nowotworu w porównaniu z obserwowaną po wyłącznej brachyterapii.²⁴

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LECZENIA

W populacji mężczyzn w podeszłym wieku zagrożenia powodowane przez leczenie chirurgiczne, napromienianie lub ADT mogą być wyrażone silniej, zwłaszcza jeśli ich stan sprawności jest gorszy i współistnieją poważne schorzenia, co utrudnia im powrót do zdrowia. Decydując o zastosowaniu każdej z metod leczenia u chorych w podeszłym wieku trzeba koniecznie rozważyć wynikające z tego korzyści i niebezpieczeństwa.

Powikłania RP są w podeszłym wieku poważniejsze. Walz i wsp.³⁰ stwierdzili, że umieralność w ciągu 30 dni po operacji bywa zmienna niezależnie od wieku, współistnienia innych schorzeń i masy nowotworu. Alibhai i wsp.²⁶ wykazali też, że współistnienie innych schorzeń może być silniejszym czynnikiem przepowiadającym niż wiek chorego niemal we wszystkich kategoriach wczesnych powikłań po prostatektomii, w tym zgonu. W grupie 11 010 mężczyzn powikłania wystąpiły u 20%, a 0,5% chorych zmarło w ciągu 30 dni po operacji, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w innych dużych grupach chorych.

Dane dotyczące odległych następstw operacji, takich jak trzymanie moczu, jakość wzwodów prącia i konieczność podejmowania dalszych interwencji, również świadczą na ogół o gorszych wynikach w populacji mężczyzn w podeszłym wieku. W obserwowanej przez 20 lat grupie 3447 mężczyzn Kundu i wsp. stwierdzili, że 18 miesięcy po RP wśród mężczyzn w wieku poniżej 70 lat wzwody prącia i trzymanie moczu częściej były prawidłowe, a powikłań pooperacyjnych było znacznie mniej w porównaniu z mężczyznami w wieku 70 lub więcej lat.²⁷ Również w PrCa Outcomes Study, przeprowadzonym z udziałem 1291 mężczyzn obserwowanych przez 2 lata, czynność układu moczowego i sprawność seksualna były

znamiennie gorsze u mężczyzn starszych.²⁸ W trakcie co najmniej 18-miesięcznej obserwacji w podgrupach mężczyzn w wieku poniżej 60 lat oraz 75-79 lat i starszych wzwody prącia były prawidłowe odpowiednio u 39 vs 19% badanych, a częstość nietrzymania moczu wyniosła odpowiednio 0,5-4 vs 14%. W ogólnokrajowym badaniu przeprowadzonym w Austrii z udziałem 16 524 mężczyzn również stwierdzono, że częstość pooperacyjnych zwężeń dróg moczowych wymagających dodatkowych interwencji znacząco zwiększyła się z 5,8% w grupie chorych w wieku 44-49 lat do 10,8% w grupie chorych w wieku 70-74 lata.²⁹

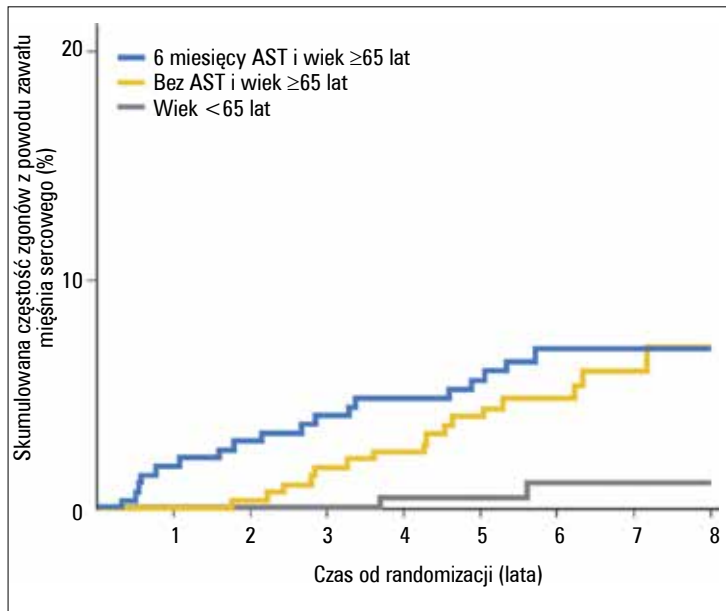
Chorzy w podeszłym wieku są obciążeni znacznie większym ryzykiem wystąpienia zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań oraz zgonów po prostatektomii, zwłaszcza jeśli współistnieją u nich inne schorzenia. Dlatego w tej populacji RP nie jest wykonywana rutynowo.¹⁶

U chorych w podeszłym wieku częściej wykorzystuje się RT, ponieważ jest to metoda mniej inwazyjna i nie wymaga znieczulenia, które stwarza dodatkowe ryzyko okołoperacyjne. Napromienianie nie jest jednak pozbawione działań niepożądanych, zwłaszcza u mężczyzn bardziej obciążonych chorobami współistniejącymi. Główne działania niepożądane RT to powikłania ze strony przewodu pokarmowego (gastrointestinal, GI), układu moczowo-płciowego (genitourinary, GU) oraz zaburzenia wzwodu prącia (erectile dysfunction, ED). Wcześniejsze badania dostarczały sprzecznych danych dotyczących znaczenia wieku jako czynnika pozwalającego przewidzieć nasilenie działań niepożądanych RT. W niektórych badaniach wczesne i późne powikłania były jednakowe we wszystkich grupach wiekowych,^{30,31} podczas gdy w innych u chorych w podeszłym wieku pojawiały się one wcześniej i częściej.³²

Działania niepożądane ze strony GI są proporcjonalne do objętości napromienionego jelita. Jeśli było to mniej niż 25% objętości jelita, powikłania 2 lub wyższego stopnia występowały u 16% chorych porównaniu z 46%, gdy napromieniana objętość przekraczała 25%.³³ W opublikowanej niedawno krytycznej analizie uznano wiek za czynnik ryzyka wystąpienia wczesnych i późnych powikłań popromiennych ze strony GI, obok przebytej operacji brzusznej, jednoczesnego stosowania ADT, współistnienia cukrzycy, guzków krwawniczych odbytnicy i chorób zapalnych jelit.³⁴ Z uwagi na częstsze popromienne zmiany GI, u mężczyzn w podeszłym wieku, zwłaszcza obciążonych współistniejącymi chorobami, należy dążyć do zminimalizowania dawki promieniowania przypadającej na odbytnicę.

Działania niepożądane ze strony GU ograniczają się na ogół do wczesnych łagodnych objawów z podrażnienia. Nietrzymanie moczu i inne poważne objawy ze strony dróg moczowych są rzadkie po RT.³⁴

RYCINA 5



Skrócenie czasu do wystąpienia zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego wśród mężczyzn w wieku 65 lat i starszych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej leczenie hamujące androgeny. Reprodukowano za zgodą z D'Amico i wsp.⁵⁵

Skrót: AST – leczenie hamujące androgeny.

Ponieważ trudno zmierzyć dawkę RT przypadającą na pęcherz moczowy, nie opracowano dobrego modelu pozwalającego przewidzieć zależność między RT a powikłaniami ze strony GU. Czynniki ryzyka zwiększającymi częstość powstawania takich powikłań okazały się wcześniejsze występowanie objawów oraz przebyta przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (transurethral resection of the prostate, TURP), nie stwierdzono natomiast znamiennej zależności między wiekiem a tymi powikłaniami.

Zaburzenia wzdru prąca powstałe w następstwie RT rozwijają się stopniowo. W prospektywnym badaniu, podczas którego przez ponad rok obserwowano chorych poddanych RT dawką 70-72 Gy, czynnikami pozwalającymi przewidzieć ED zarówno poprzedzające RT, jak i po napromienianiu okazały się wiek oraz współistnienie cukrzycy.³⁵ Głównym czynnikiem pozwalającym przewidzieć powrót sprawności seksualnej po RT było pojawienie się nocnych lub porannych wzdru prąca. W innych badaniach również wykazano zależność występowania ED po RT od sprawności seksualnej przed leczeniem.³⁶

Związek między powstawaniem powikłań a wiekiem i współistnieniem innych chorób stwierdzono także w badaniach oceniających przydatność brachyterapii. Po

przeanalizowaniu zgromadzonych w bazie SEER Medicare danych 5621 chorych poddanych brachyterapii okazało się, że powikłania ze strony jelita i dróg moczowych były częstsze u chorych w starszym wieku i większą wartością CCI.³⁷ Występowaniu działań niepożądanych ze strony dróg moczowych sprzyjało też dodatkowe stosowanie EBRT lub ADT oraz przebyta TURP, natomiast występowaniu jelitowych działań niepożądanych sprzyjało współistnienie chorób zapalnych jelita.

Zarówno schorzenia współistniejące, jak i wiek są ważnymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć zależną od stanu zdrowia jakość życia (health related quality of life, HRQOL) po zastosowaniu każdej z metod leczenia chorych na PrCa. Na podstawie bazy danych CaPSURE przeprowadzono badanie oceniające wyniki uzyskane u mężczyzn poddanych RP. Wieloczynnikowa analiza ujawniła, że prawdopodobieństwo powrotu czynności dróg moczowych, sprawności seksualnej i zdrowia psychicznego do stanu wyjściowego było większe u mężczyzn w wieku poniżej 65 lat.³⁸ W grupie chorych cieszących się wyjściowo bardzo dobrym lub znakomitym stanem zdrowia bardziej prawdopodobny był również powrót do stanu psychicznego i mentalnego sprzed leczenia, niezależnie od innych czynników. W innym badaniu przeprowadzonym na podstawie danych z bazy CaPSURE, oceniającym mężczyzn z PrCa leczonych metodami RP lub RT, czynnikiem pozwalającym przewidzieć znaczne pogorszenie HRQOL, w tym sprawności mentalnej, fizycznej, seksualnej, czynności dróg moczowych i jelita ocenianych po 6, 12, 18 i 24 miesiącach, było współistnienie poważnych schorzeń.³⁹ Częstość pogorszenia stanu zdrowia była podobna we wszystkich podgrupach wyłonionych na podstawie współistniejących schorzeń, przy czym u mężczyzn bardziej obciążonych takimi schorzeniami HRQOL przed leczeniem była gorsza, można było zatem spodziewać się u nich gorszego wyniku leczenia.

Rozważając działania niepożądane różnych metod leczenia spodziewane u chorych w podeszłym wieku należy uwzględnić wiek, stan funkcjonalny, czynność dróg moczowych i jelita oraz sprawność seksualną przed leczeniem.

LECZENIE PRZECIWANDROGENOWE

Leczenie przeciwandrogenowe jest powszechnie wykorzystywane u chorych w podeszłym wieku zarówno z powodu nawrotu PrCa, jak i w uzupełnieniu leczenia radykalnego. Chorym na PrCa obciążonym dużym ryzykiem podanie ADT przynosi wyraźną korzyść. W wielu randomizowanych badaniach z grupą kontrolną porównujących adiuwantowe stosowanie ADT i RT z wyłącznym stosowaniem RT stwierdzono znamienne

korzystny wpływ leczenia skojarzonego na przeżycie swoiste dla PrCa oraz przeżycie całkowite.⁴⁰⁻⁴⁴ Do udziału w tych badaniach włączano przede wszystkim skądinąd zdrowych mężczyzn, których stan sprawności oceniano według skali Karnofsky'ego na ponad 60-70 lub według WHO na 0-2, a mediana wieku wahała się od 69 do 70 lat. Ponieważ w badaniach tych uczestniczyło wielu mężczyzn w podeszłym wieku, uzyskane wyniki można odnieść do poza tym zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku. W badaniu TROG 96-01 półroczne stosowanie ADT w uzupełnieniu RT u chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo przyczyniło się do poprawy umieralności swoistej dla PrCa wśród mężczyzn zarówno przed, jak i po 70 r.ż.⁴⁵ Trzeba jednak dodać, że uczestnicy tego badania nie byli obciążeni poważnymi schorzeniami współistniejącymi, co potwierdza korzystny wpływ ADT u poza tym zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku.

U chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa skuteczniejsze okazało się dłuższe podawanie ADT. W badaniu EORTC 22961 porównano wyniki skojarzenia RT z ADT trwającym pół roku z wynikami skojarzenia RT z 3-letnim ADT. Trzyletnie leczenie okazało się skuteczniejsze, ponieważ – w porównaniu z terapią 6-miesięczną – 5-letnie wskaźniki umieralności wyniosły odpowiednio 15 i 19%, a wskaźniki umieralności swoistej dla PrCa odpowiednio 3,2 i 4,7%.⁴⁶ W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną, zwłaszcza przeprowadzonych z udziałem chorych na raka ocenionego na 7-10 punktów w skali Gleasona, długotrwale (2-3-letnie) stosowanie ADT przyniosło podobne wyniki.^{40,43}

W żadnym z dotychczasowych badań nie oceniano swoiste optymalnego czasu podawania ADT mężczyznom w podeszłym wieku chorym na nowotwór zaawansowany miejscowo i obciążony dużym ryzykiem, ale ponowna analiza danych uczestników badania DFCI należących do grupy ryzyka wykazała, że półroczne ADT dołączone do RT u chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa obciążonego umiarkowanym lub dużym ryzykiem poprawiła przeżycie całkowite mężczyzn poza tym zdrowych lub nieznacznie obciążonych schorzeniami współistniejącymi.⁴⁷ Tego korzystnego działania nie obserwowano w grupach chorych umiarkowanie lub poważnie obciążonych schorzeniami współistniejącymi. Podobne spostrzeżenia dotyczące stosowania ADT w populacji chorych w podeszłym wieku (powyżej 72,4 roku) przyniosła odrębna porandomizacyjna analiza chorych, wśród których wyróżniono podgrupy w zależności od wieku i schorzeń współistniejących.²³

Zakładano, że u chorych w podeszłym wieku mogą wystarczyć krótsze kursy ADT z uwagi na powolny powrót stężenia testosteronu do wartości prawidłowych po zakończeniu leczenia. Wyniki dodatkowej analizy porandomizacyjnej danych uczestników badania DFCI

ujawniły związek powolnego wzrostu stężeń testosteronu z poprawą przeżycia swoistego dla PrCa po zastosowaniu półrocznej ADT w uzupełnieniu RT.⁴⁸ Ponieważ u większości mężczyzn w wieku powyżej 70 lat powrót stężenia testosteronu do wartości wyjściowej trwał ponad 2 lata, można sądzić, że u mężczyzn w podeszłym wieku wystarczająco skuteczne są schematy ADT trwające krócej. Ostateczne wyjaśnienie, czy leczenie prowadzone krócej jest u chorych w podeszłym wieku również skuteczne wymaga jednak przeprowadzenia dodatkowego prospektywnego badania.

Korzyści wynikające z krótkotrwałego ADT u chorych na PrCa obciążonych umiarkowanym ryzykiem oceniano w niedawnej retrospektywnej analizie przeprowadzonej w University of Texas MD Anderson Cancer Center.⁴⁹ Stwierdzono, że podawanie ADT przez pół roku w skojarzeniu z RT poprawiło przeżycie bez objawów niepowodzenia leczenia (failure free survival, FFS) u mężczyzn obciążonych umiarkowanym ryzykiem z niekorzystnymi cechami (punktacja w skali Gleasona 4+3=7 lub występowanie komórek nowotworowych w co najmniej 50% wycinków gruczołu krokowego pobranych drogą biopsji), poza tym zdrowych lub nieznacznie obciążonych schorzeniami współistniejącymi, nie poprawiło natomiast wyników leczenia mężczyzn umiarkowanie lub poważnie obciążonych takimi schorzeniami. Odrębna analiza przeprowadzona po wyróżnieniu podgrup w zależności od wieku ujawniła poprawę FFS u mężczyzn w wieku zarówno poniżej, jak i powyżej 70 lat. W obu grupach wiekowych skuteczność leczenia była wyraźniej widoczna u mężczyzn nieobciążonych lub tylko nieznacznie obciążonych schorzeniami współistniejącymi.⁵⁰ Wyniki tego badania oraz przeprowadzonej *post hoc* analizy danych randomizowanego badania DFCI sugerują, że chociaż nieobciążeni innymi schorzeniami mężczyźni w podeszłym wieku chorzy na PrCa o umiarkowanym ryzyku odnoszą korzyść dzięki zastosowaniu ADT, mężczyznom umiarkowanie lub poważnie obciążonym współistniejącymi schorzeniami dodanie ADT do RT nie przynosi poprawy. Trwa randomizowane badanie RTOG 0815 oceniające wpływ dodania ADT do RT z eskalacją dawki u uczestników podzielonych na podgrupy w zależności od ciężkości schorzeń współistniejących. Powinno ono dostarczyć danych o większym stopniu wiarygodności dotyczących następstw stosowania ADT u obciążonych umiarkowanym ryzykiem chorych na PrCa.⁵¹

Wytyczne NCCN ani wytyczne AUA z 2007 r. nie zalecają ADT w PrCa obciążonym małym ryzykiem ani w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego PrCa, w praktyce klinicznej takim chorym nadal jednak proponuje się ADT. W zakrojonych na szeroką skalę badaniach przeprowadzonych na podstawie danych z baz SEER i CaPSURE oceniających

metody leczenia u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat ADT było pierwotną metodą postępowania u 27-43% chorych na PrCa zaawansowanego miejscowo i 15% mężczyzn z PrCa obciążonym małym ryzykiem.^{16,52} Biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych ADT, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, w praktyce klinicznej powinno się zminimalizować niepotrzebne wykorzystywanie ADT.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ADT

Profil działań niepożądanych ADT jest szeroki, a wiele z nich stwarza szczególne zagrożenie u mężczyzn w podeszłym wieku obciążonych występującymi wcześniej schorzeniami współistniejącymi. Wśród działań tych są zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zwiększenie gromadzenia się lipidów, zmniejszenie masy mięśniowej, zmęczenie, utrata libido oraz nasilenie przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Agoniści GnRH powodują stopniowe zmniejszenie się gęstości mineralnej kości w trakcie leczenia, co znamienne zwiększa ryzyko złamań kości u chorych na PrCa.⁵³ Mężczyźni w podeszłym wieku, wyjściowo z osteopenią lub ograniczeniem ruchomości, są po zastosowaniu ADT nawet bardziej zagrożeni upadkami, a w ich następstwie pobytem w szpitalu, unieruchomieniem i zgonem. W celu zapobiegania powikłaniom osteopenii wywołanej podawaniem ADT zaleca się zachowanie ostrożności i unikanie upadków, ćwiczenia zapewniające utrzymanie właściwej masy ciała, suplementację wapnia i witaminy D oraz korzystanie ze pomocy ułatwiających chodzenie.

Metaboliczne następstwa stosowania ADT mogą powodować zwiększenie masy tłuszczowej i zmniejszenie masy mięśniowej w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia i prowadzić do zaburzeń gospodarki tłuszczowej oraz zmniejszenia wrażliwości na działanie insuliny. W badaniu SEER Medicare leczenie agonistami GnRH przyczyniało się do zwiększenia ryzyka wystąpienia cukrzycy i choroby wieńcowej.⁵⁴ W 2010 r. American Heart Association i American Urological Association wydały oświadczenie sugerujące zależność między stosowaniem ADT a ryzykiem rozwoju zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.⁵ D'Amico i wsp. stwierdzili, że wśród mężczyzn w wieku powyżej 65 lat przydzielonych losowo do grupy otrzymującej ADT czas do wystąpienia zawału mięśnia sercowego jest krótszy niż u mężczyzn nieotrzymujących ADT (ryc. 5).⁵⁵ Kontrowersje budzi jednak nadal wpływ ADT na umieralność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie 8 randomizowanych badań nie stwierdzono zależności między ADT a zgonem

z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn z PrCa obciążonym dużym ryzykiem, taka zależność występowała natomiast u mężczyzn cechujących się niewielką umieralnością swoistą dla PrCa i umieralnością z wszystkich przyczyn.⁵⁶ Po stratyfikacji badań w zależności od wieku stosowanie ADT nie zwiększyło częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w żadnej z grup. Trzeba dodać, że z udziału w wielu tych badaniach wykluczono mężczyzn znacznie obciążonych schorzeniami współistniejącymi, nie przeprowadzono też analizy stratyfikowanej w zależności od tych schorzeń. Dlatego na podstawie wyników tego badania nie można ostatecznie określić wpływu ADT u chorych, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. W badaniach retrospektywnych skupiających się na mężczyznach ze współistniejącymi schorzeniami tego układu uzyskiwano gorsze wyniki stosowania ADT. W wielu doniesieniach podano, że dodanie ADT do RT powoduje częstsze zgony z wszystkich przyczyn wśród mężczyzn obciążonych przewlekłą niewydolnością serca lub przebytym zawałem serca w porównaniu z częstością takich zgonów wśród mężczyzn nieobciążonych innymi schorzeniami. Zależność ta dotyczy chorych na PrCa obciążonego zarówno małym, jak i dużym ryzykiem.^{57,58}

Powodowane przez ADT zahamowanie działania testosteronu powoduje u mężczyzn w podeszłym wieku utratę libido, zmęczenie oraz ogólną słabość. Słabość tę opisywano jako ograniczenie rezerwy fizjologicznej, częste w podeszłym wieku, zmniejszające wytrzymałość na zaburzenia fizjologiczne i powrót do stanu prawidłowego. W doniesieniu przeglądowym poświęconym mężczyznom w podeszłym wieku chorym na PrCa Bylow i wsp. podali, że u podatnych mężczyzn stosowanie ADT może przyspieszyć rozwój osłabienia, ocenianego na podstawie utraty masy ciała, obniżenia siły, wyczerpania, powolnego poruszania się i niewielkiej aktywności.⁵⁹ Chociaż 95% mężczyzn w wieku powyżej 65 lat nie spełnia kryteriów osłabienia, ADT może przyspieszyć jego wystąpienie u mężczyzn, którzy są na jego granicy.

U mężczyzn w podeszłym wieku stężenia testosteronu powracają do wartości wyjściowych wolniej niż u mężczyzn młodszych. Po co najmniej 2 latach przyjmowania ADT wśród mężczyzn w wieku powyżej 67 lat mediana czasu powrotu stężenia testosteronu do wartości prawidłowych była znamienne dłuższa niż wśród chorych młodszych (odpowiednio 15 i 6 miesięcy).⁶⁰ U chorych w podeszłym wieku działania niepożądane ADT mogą się pojawić później po podaniu ostatniej dawki leku. Biorąc pod uwagę zagrożenia wynikające ze stosowania ADT i ich długotrwałe utrzymywanie się u chorych w podeszłym wieku, zapisywanie ich takim chorym wymaga zachowania ostrożności i uwzględnie-

nia schorzeń współistniejących, a także wpływu leczenia na funkcjonowanie i jakość życia chorych.

PODSUMOWANIE

Rak gruczołu krokowego znacząco wpływa na populację mężczyzn w podeszłym wieku. Częściej chorują oni na ten nowotwór i częściej umierają z jego powodu. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że praktykujący lekarze mają skłonność do przywiązywania nadmiernej wagi do wieku chorych, gdy wybierają między leczeniem aktywnym a konserwatywnym. Stwarza to niebezpieczeństwo nadmiernie aktywnego leczenia schorowanych mężczyzn w podeszłym wieku z PrCa obciążonym małym ryzykiem i niedostatecznego leczenia mężczyzn z PrCa obciążonym dużym ryzykiem, będących w dobrym stanie. Oszacowując LE podczas podejmowania decyzji terapeutycznych należy uwzględnić nie tylko wiek chorego i cechy nowotworu, lecz również schorzenia współistniejące i stan funkcjonowania. Leczenie konserwatywne powinno być przeznaczone dla będących w podeszłym wieku chorych na PrCa obciążonego małym ryzykiem, zwłaszcza jeśli

występują u nich schorzenia współistniejące, natomiast postępowanie radykalne trzeba rozważać u poza tym zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku z PrCa obciążonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem.

Udowodniono korzyści wynikające z dodania ADT do RT, również w wybranej grupie chorych w podeszłym wieku. U części z tych chorych, zwłaszcza słabych i obciążonych poważnymi schorzeniami współistniejącymi, działania niepożądane ADT mogą jednak przeważać nad jego korzystnym wpływem.

Populacja mężczyzn w podeszłym wieku jest bardzo różnorodna pod względem stanu zdrowia i LE. Podejmowanie decyzji terapeutycznych u chorych na PrCa będących w podeszłym wieku jest łatwiejsze, jeśli bardziej niż na wiek zwraca się uwagę na współistnienie innych schorzeń, stan funkcjonalny, potencjalne działania niepożądane leczenia oraz preferencje chorego.

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

© 2013 Elsevier Inc. This article from *Seminars in Radiation Oncology* 2013;23:198-205 Management of Prostate Cancer in Elderly Men by Shelly X. Bian, Karen E. Hoffman is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

1. Projections of the population by age and sex for the United States: 2010 to 2050 (NP2008-T12). Washington, DC, U.S. Census Bureau, Statistical Abstract of the United States: 2012, Population Division, 2011
2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate Cancer. V3.2012. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed June 27, 2012
3. Walter LC, Covinsky KE: Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. *JAMA* 285:2750-2756, 2001
4. Jeldres C, Latouff JB, Saad F: Predicting life expectancy in prostate cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 3:166-169, 2009
5. Levine GN, D'Amico AV, Berger R, et al: Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: Endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 121:833-840, 2010
6. Cowen ME, Halasyamani LK, Kattan MW: Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 175:99-103, 2006
7. Tewari A, Johnson CC, Divine G, et al: Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: A case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 171:1513-1519, 2004
8. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al: The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol* 156:127-132, 1996

9. Walz J, Gallina A, Saad F, et al: A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 25:3576-3581, 2007
10. Dall'Era MA, Konecny BR, Cowan JE, et al: Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 112: 2664-2670, 2008
11. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al: Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185-2190, 2011
12. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126-131, 2010
13. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al: Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 302:1202-1209, 2009
14. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 352: 1977-1984, 2005
15. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al: The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 22:2141-2149, 2004
16. Roberts CB, Albertsen PC, Shao YH, et al: Patterns and correlates of prostate cancer treatment in older men. *Am J Med* 124:235-243, 2011
17. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, et al: Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer* 117: 2058-2066, 2011
18. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 274: 626-631, 1995

19. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR: Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 29:235-241, 2011
20. Schwartz KL, Alibhai SM, Tomlinson G, et al: Continued undertreatment of older men with localized prostate cancer. *Urology* 62:860-865, 2003
21. Alibhai SM, Naglie G, Nam R, et al: Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? *J Clin Oncol* 21:3318-3327, 2003
22. Wong YN, Mitra N, Hudes G, et al: 2006: Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 296:2683-2693, 2006
23. Nguyen PL, Chen MH, Renshaw AA, et al: Survival following radiation and androgen suppression therapy for prostate cancer in healthy older men: implications for screening recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:337-341, 2010
24. Hoffman KE, Chen MH, Moran BJ, et al: Prostate cancer-specific mortality and the extent of therapy in healthy elderly men with high-risk prostate cancer. *Cancer* 116:2590-2595, 2010
25. Walz J, Montorsi F, Jeldres C, et al: The effect of surgical volume, age and comorbidities on 30-day mortality after radical prostatectomy: a population-based analysis of 9208 consecutive cases. *BJU Int* 101:826-832, 2008
26. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, et al: 30-Day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 97:1525-1532, 2005
27. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 172:2227-2231, 2004
28. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically

- localized prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *JAMA* 283:354-360, 2000
29. Mohamad BA, Marszalek M, Brössner C, et al: Radical prostatectomy in Austria: a nationwide analysis of 16,524 cases. *Eur Urol* 51:684-688, 2007; discussion 689
30. Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, et al: Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer. *Urology* 65:1157-1162, 2005
31. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al: 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 76:27-34, 2005
32. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, et al: Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:103-113, 2000
33. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al: Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1097-1105, 2002
34. Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al: Functional outcomes and complications following radiotherapy for prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 61:112-127, 2012
35. Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, et al: Erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol* 55:227-234, 2009
36. Alemoazzaf M, Regan MM, Cooperberg MR, et al: Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 306:1205-1214, 2011
37. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al: Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 24:5298-5304, 2006
38. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, et al: Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 171:703-707, 2004; discussion 707-708
39. Daskivich TJ, van de Poll-Franse LV, Kwan L, et al: From bad to worse: comorbidity severity and quality of life after treatment for early-stage prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:320-327, 2010
40. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 11:1066-1073, 2010
41. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299:289-295, 2008
42. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al: Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:451-459, 2011
43. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al: Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 26:2497-2504, 2008
44. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285-1290, 2005
45. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al: Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:451-459, 2011
46. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al: Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 360: 2516-2527, 2009
47. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, et al: Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: A postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:1046-1052, 2010
48. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al: Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:10-15, 2009
49. Bian SX, Kuban DA, Levy LB, et al: Addition of short-term androgen deprivation therapy to dose-escalated radiation therapy improves failure-free survival for select men with intermediate-risk prostate cancer. *Ann Oncol* 23:2346-2352, 2012
50. Bian SX, Kuban DA, Levy LB, et al: The Addition of Short-term Androgen Deprivation Therapy to Dose-Escalated Radiation Therapy Improves Failure-Free Survival For Older Men With Intermediate-Risk Prostate Cancer American Society for Radiation Oncology Annual Meeting, Abstract 1046, Boston, MA, October 29-31, 2012; 2012
51. RTOG 0815: A Phase III Prospective Randomized Trial of Dose-Escalated Radiotherapy with or without Short-Term Androgen Deprivation Therapy for Patients with Intermediate-Risk Prostate Cancer. Available at <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study0815>. Accessed October 1, 2012
52. Konety BR, Cowan JE, Carroll PR, et al: Patterns of primary and secondary therapy for prostate cancer in elderly men: Analysis of data from CaPSURE. *J Urol* 179:1797-1803, 2008; discussion 1803
53. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al: Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: A claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:7897-7903, 2005
54. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 24:4448-4456, 2006
55. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al: Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 25:2420-2425, 2007
56. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. 2011: Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: A metaanalysis of randomized trials, in *Jama* 2011, vol 306, pp 2359-2366
57. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, et al: Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction, in *Jama* 2009, vol 302, pp 866-873
58. Nguyen PL, Chen MH, Beckman JA, et al: Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1411-1416, 2012
59. Bylow K, Mohile SG, Stadler WM, et al: Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer?: A conceptual review. *Cancer* 110:2604-2613, 2007
60. Wilke DR, Parker C, Andonowski A, et al: Testosterone and erectile function recovery after radiotherapy and long-term androgen deprivation with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *BJU Int* 97:963-968, 2006
61. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al: SEER Cancer Statistics Review, pp 1975-2008. Bethesda, MD, National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011. Accessed October 1, 2012
62. Shao YH, Demissie K, Shih W, et al: Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 101:1280-1283, 2009
63. Social Security Administration: Period life table, 2007. Available at: <http://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>. Accessed December 1, 2011

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Rak gruczołu krokowego na świecie i w Polsce jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn.¹ Wykrywalność raka gruczołu krokowego w ostatnich kilkunastu latach istotnie wzrosła (w Polsce o około 2,5-3% rocznie) dzięki częstszemu oznaczaniu stężenia swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA) i wykrywaniu tego nowotworu nawet w okresie bezobjawowym.

Częstość występowania raka gruczołu krokowego oraz zróżnicowanie klinicznego przebiegu choroby (od postaci powolnych do przebiegających agresywnie) powoduje, że nowotwór stanowi obecnie jedno z najpoważniejszych wyzwań w urologii i onkologii. Wszystkie 3 artykuły przedstawione w obecnym numerze „Onkologii po Dyplomie” odnoszą się do zagadnień ważnych w praktyce klinicznej i dotyczących istotnych problemów związanych z organizacją systemu rozpoznawania raka gruczołu krokowego oraz właściwego leczenia chorych. Czasopismo *Seminars in Radiation Oncology* jest adresowane przede wszystkim do onkologów i radioterapeutów, co tłumaczy specjalności i afiliacje autorów. Charakter omawianych w artykułach zagadnień powinien być cenny również dla lekarzy innych specjalności (przede wszystkim urologów).

Postępowanie u chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego jest ustalane zarówno na podstawie zaawansowania i histologicznej złośliwości nowotworu, jak również przewidywanej – na podstawie wieku i współistnienia innych chorób – długości życia. Granicą tzw. naturalnego przeżycia, istotną podczas podejmowania decyzji o postępowaniu, jest przewidywane przeżycie 10-letnie. Kryterium to ma bardzo ważne znaczenie u chorych na nowotwór we wczesnych stopniach zaawansowania, gdy należy wybrać metodę leczenia miejscowego (chirurgicznego lub napromieniania) albo przyjąć strategię ścisłej i aktywnej obserwacji (wait and watch) z odroczeniem leczenia do wystąpienia progresji miejscowej lub uogólnienia choroby. W obu sytuacjach dużą rolę odgrywa podejmowanie decyzji przez członków zespołu wielospecjalistycznego, złożonego przynajmniej z urologa, radiologa, patomorfologa i onkologa. Decyzje podejmowane zespołowo – wzorem sytuacji w innych nowotworach (np. raku piersi lub raku płuca) – są bardziej racjonalne pod

względem medycznym i w większym stopniu uwzględniają indywidualną charakterystykę demograficzno-kliniczną chorych oraz uwarunkowania ekonomiczne. Naturalny jest wybór metody pierwotnego leczenia zgodnej z reprezentowaną specjalnością lekarską, która jednak nie zawsze zapewnia chorym optymalne wyniki. Charakterystycznym przykładem sytuacji, w której trudno podjąć decyzję, jest wybór metody postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (zmiana pierwotna w stopniu T3 lub T4), gdzie możliwe jest leczenie chirurgiczne lub napromienianie, a u niektórych chorych (bez objawów, z nowotworem dobrze zróżnicowanym i spodziewanym przeżyciem krótszym niż 10 lat) aktywna obserwacja. Należy przy tym uwzględnić kategorię ryzyka progresji choroby, określaną na podstawie stopnia złośliwości nowotworu niższego lub wyższego niż 8 w skali Gleasona oraz stężenia PSA wynoszącego mniej lub więcej niż 20 ng/ml. Trzeba też pamiętać o możliwych powikłaniach obu metod leczenia miejscowego, prostatektomia może bowiem powodować zaburzenia sprawności seksualnej i oddawania moczu, a radioterapia wczesne powikłania związane z odczynem popromiennym błon śluzowych i późne zaburzenia w oddawaniu moczu. Doświadczenie wielu ośrodków, przede wszystkim amerykańskich i kanadyjskich, wskazują na szereg korzyści związanych z podejmowaniem decyzji terapeutycznych i prowadzeniem leczenia przez zespoły wielospecjalistyczne. Aizer i wsp. szczegółowo przedstawili zasady działania takich zespołów oraz wynikające z tego rzeczywiste korzyści. Należy dążyć do wprowadzenia zasady wielospecjalistycznej opieki nad chorymi na raka gruczołu krokowego w możliwie największej liczbie polskich ośrodków.

Zagadnienia przedstawione w drugim z artykułów łączą się z tematyką pierwszej publikacji, ponieważ klasyczne czynniki prognostyczne w raku gruczołu krokowego (stopień zaawansowania klinicznego oceniony według klasyfikacji TNM, stopień złośliwości w skali Gleasona oraz wartość stężenia PSA) nie zapewniają optymalnych warunków do podjęcia decyzji o postępowaniu. Przykładem trudności i jednocześnie konieczności indywidualizowania podejścia jest zróżnicowanie charakterystyki cechy T. W stadium miejscowego zaawansowania nowotwór może jedno- lub obustronnie naciekać poza torebkę stercza, zajmować szyję pęcherza moczowego lub pęcherzyki nasienne, a także inne sąsiadujące struktury, w tym mięsień zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz moczowy albo ścianę miednicy. Należy to uwzględnić podejmując decyzję o najwłaściwszym postępowaniu. W diagnostyce raka gruczołu krokowego bardzo ważne jest prawidłowe wykonanie biopsji narządu i uzyskanie właściwych tzw. rdzeni tkankowych odpowiednio do objętości gruczołu (przynajmniej 8 dla

objętości 30-40 ml oraz 10 dla objętości większej). Często bardzo ważne są takie czynniki, jak tzw. dynamika narastania i czas podwojenia wartości stężenia PSA, odsetki komórek o wysokiej złośliwości w materiale uzyskanym z biopsji i odsetek tzw. pozytywnych rdzeni tkankowych, a także ocena naciekania okołonerwowego. Wszystkie wymienione czynniki pozwalają na ustalenie postępowania najlepszego dla danego chorego.

W ostatnim z omawianych artykułów przedstawiono problem postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego będących w podeszłym wieku. Wydawać się może, że podjęty temat nie ma istotnego znaczenia, ponieważ większość mężczyzn, u których rozpoznano raka gruczołu krokowego, ma powyżej 65 lat. Trzeba jednak dodać, że u około 25% mężczyzn nowotwór ten rozpoznaje się po ukończeniu przez nich 75 lat, co dodatkowo utrudnia wybór najlepszego dla nich postępowania. Podobnie jak w kilku innych nowotworach, metrykalny wiek chorych na raka gruczołu krokowego nie powinien być wyłącznym kryterium podczas podejmowania decyzji terapeutycznych. Wydaje się, że przede wszystkim istnieje zagrożenie zastosowaniem niedostatecznego leczenia u chorych w podeszłym wieku, u których nowotwór stwarza duże ryzyko progresji, nie są oni natomiast obciążeni poważ-

nymi schorzeniami współistniejącymi. Uzupelnieniem oceny wieku i charakterystyki nowotworu powinny być bezwzględnie ocena schorzeń współistniejących oraz stanu czynnościowego chorych. Należy zawsze omawiać z chorymi wszystkie aspekty leczenia, ale szczególne znaczenie ma przedstawienie okoliczności chorym na raka gruczołu krokowego mającym więcej niż 75 lat, z rokowaniem umiarkowanym lub niekorzystnym, a jednocześnie nieobciążonych poważnie i będących w dobrym stanie sprawności. Bardzo ważne jest uwzględnienie potencjalnych działań niepożądanych leczenia, a zwłaszcza hormonoterapii (działanie przeciwandrogenowe naraża bowiem na wystąpienie zaburzeń sercowo-naczyniowych), jak również pogorszenia jakości życia.

Wspólną cechą wszystkich omawianych artykułów jest wskazanie konieczności kompleksowego podejścia do rozpoznawania raka gruczołu krokowego i leczenia chorych. Zachęcam wszystkich do lektury z przekonaniem, że dostarczy ona informacji przydatnych w praktyce klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii-Instytut 2012.