

Czy chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego powinno się leczyć chirurgicznie?

Jacek Fijuth

Surgery for locally advanced prostatic cancer — is it justified?

Publikacja na podstawie wystąpienia podczas I Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory* „Debata Onkologiczne” 5 i 6 kwietnia 2013 roku.

Należy rozpocząć od ustalenia, co rozumiemy przez określenie „miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego”. Czy w tej onkologicznej jednostce chorobowej wystarczy jedynie klasyfikacja TNM, stworzona w większości przypadków dla chirurgów w celu rozgraniczenia pomiędzy przypadkami operacyjnymi i nieoperacyjnymi? W raku stercza zdefiniowanych jest kilka klinicznych czynników prognostycznych. Zgodnie z powszechnie przyjętymi rekomendacjami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) należą do nich: miejscowe zaawansowanie — T w klasyfikacji TNM, najwyższe, stwierdzone przed leczeniem stężenie PSA (mPSA) i indeks Gleasona, będący wykładnikiem złożowości klinicznej. Wystąpienie przynajmniej jednego z czynników takich jak: miejscowe zaawansowanie T2b i T2c lub indeks Gleasona = 7, lub mPSA w zakresie 10–20 ng/ml pozwala, zgodnie z przyjętymi międzynarodowymi rekomendacjami, przypisać chorego do grupy pośredniego ryzyka progresji. Wystąpienie co najmniej dwóch z wymienionych czynników lub zaawansowanie T3a, lub indeks Gleasona 8–10, lub mPSA powyżej 20 ng/ml plasuje chorego w grupie wysokiego ryzyka progresji [1]. W aktualnym piśmiennictwie określenie grupy prognostycznej, a nie tylko stopnia zaawansowania T, jest podstawowym czynnikiem brany pod uwagę przy definiowaniu podgrup rokowniczych i podawaniu wyników leczenia.

Przez dziesięciolecia granicą operacyjności w raku stercza było przejście z zaawansowania T2 do T3 (T3a — naciekanie i przekraczanie torebki gruczołu, T3b — naciekanie

pęcherzyków nasiennych). W ostatnich latach, wraz z niewątpliwym postępem w zakresie technik chirurgicznych i ogólnym wzrostem agresywności leczenia chirurgicznego, lansowana jest opinia, że w raku gruczołu krokowego przejście nowotworu poza anatomiczne granice narządu nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu chirurgicznego, a wręcz powinno stać się szeroko stosowaną opcją terapeutyczną [2–6]. Nie można zgodzić się z taką opinią w obliczu powszechnie przyjętych zasad leczenia onkologicznego! Kardynalną zasadą w onkologii jest bowiem założenie, że pierwsze podejmowane leczenie powinno być z założenia radykalne i doszczętne. Pooperacyjne leczenie uzupełniające — w tym przypadku wczesna, zwłaszcza ratująca radioterapia — nie zrekompensuje niedoszczętności mikro- lub makroskopowej. Taka strategia jest wręcz niezgodna z nazwą zabiegu operacyjnego — radykalną prostatektomią (RP).

Jakie są międzynarodowe i polskie rekomendacje w tym zakresie? W grupie wysokiego ryzyka progresji strategią terapeutyczną podawaną na pierwszym miejscu jest radioterapia i uzupełniająca hormonoterapia, prowadzona z wyprzedzeniem, przez okres leczenia napromienianiem i następnie — 2–3 lata po zakończeniu radioterapii [7]. Jest to rekomendacja o najwyższej wiarygodności (kategoria 1 w rekomendacjach NCCN, kategoria A w rekomendacjach EUA) [7, 8]. Międzynarodowe organizacje opracowujące rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne, jak na przykład amerykańska NCCN, dopuszczają w tej kategorii rokowniczej możliwość leczenia chirurgicznego. W przypadku zachowa-

nej ruchomości stercza u wybranych chorych rekomendowane jest wykonanie radykalnej prostatektomii z rozszerzoną limfadenektomią węzłów chłonnych miednicy [7]. Również w zaleceniach EAU radykalna prostatektomia jest dopuszczalną opcją terapeutyczną, określoną jako kategoria C [8]. Dotychczas nie przeprowadzono badań z losowym doborem chorych o miejscowym zaawansowaniu T3 lub z wysokim ryzykiem progresji, w których porównano by radioterapię z leczeniem chirurgicznym. Z tego względu podstawą do rekomendacji terapeutycznych w powyższej kategorii chorych mogą być wyłącznie publikacje przedstawiające materiał z jednego ośrodka lub bezpośrednio porównanie publikowanych wyników leczenia napromienianiem i leczenia operacyjnego. Ze względu na zróżnicowany materiał kliniczny i różne okresy analizy danych, co ma zwłaszcza znaczenie w przypadku radioterapii, w której dokonał się rewolucyjny postęp technologiczny, tego typu porównanie skuteczności konkurencyjnych metod nie może być podstawą do wiarygodnych rekomendacji. W licznych grupach chorych pochodzących z referencyjnych ośrodków urologii onkologicznej chorzy o zaawansowaniu T3a poddawani RP stanowią marginalny (poniżej 2%) odsetek leczonych [9]. Niezrozumiałe jest eksponowanie na forach naukowych faktu leczenia chirurgicznego tej bardzo wyselekcjonowanej grupy przypadków.

W raku stercza wysokiego ryzyka progresji wyniki skojarzonej radioterapii i uzupełniającej hormonoterapii są dobre i porównywalne z wynikami radykalnej prostatektomii. Badania z losowym doborem chorych, które stały się podstawą do ustalenia międzynarodowych rekomendacji, dotyczą licznych grup chorych z wieloletnią obserwacją po leczeniu. W badaniu EORTC 22863 u chorych z wysoką złośliwością histologiczną raka lub o zaawansowaniu T3 lub T4, po leczeniu skojarzonym (RT + hormonoterapia) uzyskano 10-letnie przeżycie ogólne 58,1%, a 10-letnie przeżycie bez nawrotu raka — 47,7% [10]. U chorych bez chorób serca i naczyń hormonoterapia nie zwiększała ryzyka zgonu z powodu powikłań ze strony tych narządów [10]. Podobne wyniki uzyskano po leczeniu skojarzonym w badaniach RTOG [11, 12]. Materiał kliniczny obejmował chorych z wysokim miejscowym zaawansowaniem T3 lub T4, a także przypadki z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Należy podkreślić, że w powyższych badaniach radioterapia była stosowana na przełomie lat 80. i 90., co z dzisiejszej perspektywy klasyfikuje materiał jako historyczny. Jest bowiem powszechnie znane i niekwestionowane, że postęp technologiczny umożliwił znaczące i bezpieczne podwyższenie dawki promieniowania w obrębie gruczołu krokowego, co poskutkowało radykalną poprawą wyników leczenia. W nowszych pracach z losowym doborem chorych w grupie 875 pacjentów, w większości o miejscowym zaawansowaniu T3 (78%), stężeniem PSA < 70 ng/ml, leczonych w latach 1996–2002, 10-letnia śmiertelność spe-

cyficzna dla raka wyniosła po leczeniu skojarzonym 11,9%, a 10-letnia śmiertelność ogólna — 29,6% [13]. W innym badaniu, w grupie 1057 chorych o zaawansowaniu T3, T4, wysokim mPSA i wysokim indeksem Gleasona, leczonych w latach 1995–2005 do dawki RT rzędu 65–69 Gy, ogólne przeżycie 7 lat wyniosło 74%, a przeżycie 7 lat specyficzne dla raka — 90% [14].

Zastosowanie nowoczesnych metod napromieniania z użyciem techniki modulacji intensywności wiązki (IMRT) oraz precyzyjnej radioterapii kierowanej obrazem (IGRT) pozwoliło poprawić dwu- lub trzykrotnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych w grupie wysokiego ryzyka progresji. Szczególnie dobre wyniki leczenia z zastosowaniem dawki powyżej 80–81 Gy uzyskał zespół z MSKCC z Nowego Jorku [15]. Wprowadzenie nowoczesnych technik radioterapii pozwoliło równolegle zmniejszyć ryzyko nasilonej wczesnej, a zwłaszcza późnej reakcji popromiennej ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego. W publikowanych ostatnio seriach ryzyko późnych powikłań 3. stopnia według EORTC/RTOG wynosi, w zakresie układu pokarmowego, 0,2–6%, a ze strony układu moczowego — 1–2,5%, i w kolejnych latach ulega zmniejszeniu [16].

Wyniki wysoko dawkowanej radioterapii, stosowanej w skojarzeniu z krótkotrwałą lub 2-, 3-letnią hormonoterapią, przedstawione są w tabeli I.

Należy podkreślić, że publikacje dotyczące badań nierandomizowanych, porównujące radioterapię i leczenie chirurgiczne, ale pochodzące z jednego ośrodka, wskazują wyraźnie, że chorzy poddawani radioterapii, w porównaniu z leczonymi chirurgicznie, są względnie liczniejsi w takich niekorzystnych kategoriach rokowniczych, jak: wyższy stopień zaawansowania T, mPSA, indeks Gleasona, wiek i stopień sprawności ogólnej [23]. Z tego względu jedynie badania z losowym doborem chorych do określonych grup rokowniczych pozwolą rozstrzygnąć, która z metod — radioterapia czy chirurgia — jest korzystniejsza dla chorych

Tabela I. Wyniki leczenia w zależności od zastosowanej metody: radioterapia vs radykalna prostatektomia

Kategoria	Leczenie	Odsetki przeżyć
8-letnie przeżycie bez wznowy bioch. [17]	RT 81 Gy	70%
10-letnie przeżycie ogólne [18, 19]	BT+IMRT	78–82%
5-letnie przeżycie bez progresji [20]	IGRT	92%
10-letnie przeżycie bez progresji i.GI > 7 [21]	RP	35–36%
10-letnie przeżycie ogólne i.GI > 7 [22]	RP	67%

IMRT — radioterapia z modulacją intensywności wiązki; IGRT — radioterapia kierowana obrazem; BT — brachyterapia

obarczonych wysokim ryzykiem progresji, w szczególności w przypadku miejscowego zaawansowania T3a.

Podejmowanie leczenia chirurgicznego — w przypadkach zaawansowanych miejscowo — bez wykonania precyzyjnej diagnostyki obrazowej, zwłaszcza tomografii czy rezonansu magnetycznego, może skutkować wysokim odsetkiem operacji nieradykalnych mikroskopowo, a nawet makroskopowo. W grupie 336 chorych poddawanych radykalnej prostatektomii wykonanie badania RM wykazało czułość 50% w detekcji nierozpoznanego klinicznie zaawansowania T3 oraz czułość 69% i specyficzność 95% w potwierdzeniu klinicznego zaawansowania T3. Badanie RM pozwoliło potwierdzić zaawansowanie T3, gdy w biopsji były zajęte co najmniej 3 sekstanse, guz był badalny palpacyjnie, a stężenie PSA > 10 ng/ml [24]. Bez wykonania precyzyjnej diagnostyki przed planowaną RP ryzyko niedoszczętej operacji będzie wysokie. W odróżnieniu od ograniczonego zakresu diagnostyki przed RP, zwłaszcza w polskich realiach, przed radioterapią, w ramach planowania leczenia, standardowo wykonywane jest badanie TRUS, TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej, a wielu ośrodkach — również badanie RM. Pozwala to na precyzyjne i planowe objęcie napromienianiem z należnym marginesem wszystkich wymaganych struktur anatomicznych.

Przeprowadzenie RP w przypadkach wysokiego miejscowego zaawansowania raka stercza skutkuje wysokimi odsetkami operacji niedoszczętnych. W pracy pochodzącej z ośrodka w Baltimore, w grupie chorych poddanych RP w stopniu zaawansowania T3a, w mikroskopowym badaniu pooperacyjnym przekraczanie torebki stercza wykazano u 91% chorych, zajęcie węzłów chłonnych w 31%, zajęcie pęcherzyków nasiennych (pT3b) w 29%, a dodatkowo marginesy chirurgiczne — w 22% przypadków [25]. Wszystkie te cechy znacząco pogarszają rokowanie chorych, nawet po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii. Należy podkreślić, że w warunkach krajowych chorzy są kierowani przez urologów do uzupełniającej radioterapii zbyt późno, gdy stężenie PSA przekracza 0,5 ng/ml, a nierzadko 1 lub 2 ng/ml. Przekreśla to praktycznie szanse chorych na wyleczenie [26, 27].

Założenie, że uzupełniająca radioterapia zrekompenzuje niedoszczętny onkologicznie zabieg operacyjny, jest sprzeczne z podstawowymi zasadami leczenia nowotworów. Dodatkowo wymuszone leczenie skojarzone naraża chorych na dublowanie działań ubocznych obydwu metod terapii. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EUA radykalna prostatektomia może być rozważona u wybranych chorych z grupy wysokiego ryzyka progresji z indeksem Gleasona ≤ 8 lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml [8]. Jednak warunkiem jej wykonania powinna być udokumentowana radiologicznie możliwość przeprowadzenia operacji doszczętniej mikroskopowo. Po RP u chorych z indeksem Gleasona powyżej 7 długoletnie przeżycie bez progresji

Tabela II. Lokalizacje niepowodzenia leczenia — samodzielnej radioterapii i skojarzonej radioterapii i hormonoterapii w badaniu EORTC 22863 [10]

Lokalizacja nawrotu	RT (n = 208)	RT + HTH (n = 207)
Wszystkie	90	27
Miejscowa	15	3
Miejscowa + w/ch	3	0
Odległe przerzuty	56	22
Miejscowa + odległa	13	2
Miejscowa + w/ch + odległa	3	0

wynosi jedynie 35–36% [21, 22]. Udokumentowane przekraczanie torebki gruczołu (T3a), a zwłaszcza naciekanie pęcherzyków nasiennych (T3b), stwarza bardzo wysokie ryzyko wykonania operacji niedoszczętniej onkologicznie [26, 27]. Należy podkreślić jeszcze jeden aspekt dotyczący odmiennej strategii leczenia napromienianiem i operacyjnego. W grupie wysokiego ryzyka progresji, a więc i rozsiewu raka, skojarzona radioterapia i hormonoterapia prowadzona przez okres 2–3 lat zapewnia zarówno miejscowy, jak i przestrzenny efekt terapeutyczny i zmniejsza ryzyko ujawnienia się zmian przerzutowych. Aktualny standard leczenia operacyjnego nie przewiduje uzupełniającej hormonoterapii [7, 8]. W przypadku ewentualnej wznowy miejscowej, leczenie ratunkowe napromienianiem jest również ograniczone wyłącznie do łoża operacyjnej, bez udziału hormonoterapii. Stwarza to potencjalnie ryzyko ujawnienia się przerzutów odległych i tak zwanych zdarzeń kostnych, pogarszających w istotny sposób komfort życia chorych. Powyższe zależności obrazują wyniki badania EORTC zamieszczone w tabeli II. Wskazują one wyraźnie, że uzupełniające leczenie hormonalne zmniejsza pięciokrotnie ryzyko wznowy miejscowej, ale również dwuipółkrotnie — przerzutów odległych przy równoległym prowadzeniu takiego samego leczenia miejscowego [10].

Wobec powyższych argumentów jest oczywiste, że u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (T3), a zwłaszcza gdy miejscowemu zaawansowaniu towarzyszą inne czynniki wysokiego ryzyka progresji, nowoczesna, wysokodawkowana radioterapia skojarzona z leczeniem hormonalnym powinna być preferowaną metodą postępowaniu w porównaniu z radykalną prostatektomią.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii

Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zakład Teleradioterapii

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

ul. Paderewskiego 4, 93–509 Łódź

e-mail: jacekf@coi.waw.pl

Písmiennictwo

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i wsp. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95: 281–286.
2. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P i wsp. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372–379.
3. Ward JF, Slezak JM, Blute ML i wsp. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; 95: 751–756.
4. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L i wsp. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006; 42: 1062–1067.
5. Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT i wsp. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *The Journal of Urology* 2006; 176: 564–568.
6. Hsu CY, Joniau S, Oyen R i wsp. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 1: 121–128.
7. <http://www.nccn.org> Prostate Cancer. NCCN Guidelines Version 4.2013.
8. <http://www.uroweb.org/guidelines>. *Prostate Cancer* 2013.
9. Freedland SJ, Partin A, Humphreys EB i wsp. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; 109: 1273–1278.
10. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P i wsp. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066–1073.
11. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA i wsp. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma — long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–1290.
12. Horvitz EM, Bae K, Hanks GE i wsp. 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* 2008; 26: 2497–2504.
13. Widmark A, Klepp O, Solberg A i wsp. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308.
14. Warde P, Mason M, Ding K i wsp. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 2104–2111.
15. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M i wsp. Actuarial prostate-specific antigen relapse-free survival outcomes for 81-Gy intensity-modulated radiation therapy, according to risk group. (From Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415–1419.
16. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E i wsp. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1056–1063.
17. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ i wsp. Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 596–615.
18. Dattoli M, Wallner K, True L i wsp. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with combination external beam irradiation and brachytherapy. *J Oncol* 2010; pii: 471375. Epub 2010 Aug 18.
19. Prada PJ, Mendez L, Fernández J i wsp. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. *Radiation Oncology* 2012; 7: 31–40.
20. Azelie C, Gauthier M, Mirjolet C i wsp. Exclusive image guided IMRT vs. radical prostatectomy followed by postoperative IMRT for localized prostate cancer: a matched-pair analysis based on risk-groups *Radiation Oncology* 2012; 7: 158–165.
21. Souhami L, Bae K, Pilepich M i wsp. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009; 7: 2137–2143.
22. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML i wsp. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002; 167: 117–122.
23. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM i wsp. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1508–1513.
24. Cornud F, Flam T, Chauveine L i wsp. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002; 224: 203–210.
25. Freedland SJ, Partin A, Humphreys EB i wsp. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; 109: 1273–1278.
26. Hayashi S, Hayashi K, Yoshimura R i wsp. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy: Outcomes and prognostic factors especially focusing on pathological findings. *J Radiation Res* 2012; 53: 727–734.
27. Geinitz H, Riegel MG, Thamm R i wsp. Outcome after conformal salvage radiotherapy in patients with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1930–1937.