

Uzupełniająca i ratująca radioterapia po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego

¹Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, kierownik: dr hab. med. J. Malicki; ²Katedra Urologii Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. med. Z. Kwias

Piotr Milecki, Zbigniew Kwias, Janusz Skowronek, Tomasz Stachowski

Uzupełniająca i ratująca radioterapia po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego

Radykalne usunięcie gruczołu krokowego (RP) należy do podstawowych metod leczenia raka gruczołu krokowego. Pomimo postępu w technice operacyjnej oraz zastosowaniu nowych metod diagnostycznych, nadal u znacznej części chorych nie udaje się uzyskać w ocenie mikroskopowej radykalności zabiegu operacyjnego. Z tego też względu zastosowanie radioterapii po radykalnym RP nabiera coraz większego znaczenia klinicznego. Ze względu na to, że nie mamy wyników klinicznych badań randomizowanych (dwa badania są w trakcie) oceniających przydatność radioterapii, obecne zalecenia muszą być oparte na badaniach retrospektywnych. Leczenie napromienianiem po zabiegu operacyjnym może przyjąć charakter typowej uzupełniającej radioterapii stosowanej bezpośrednio po operacji u chorych ze stwierdzonymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (pT3, dodatni margines pooperacyjny, stopień złośliwości histologicznej określonej wg Gleasona >7, przedoperacyjne stężenie antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) wyższe od 25 ng/ml), ale bez aktualnego podwyższenia stężenia PSA w surowicy chorych. Wyniki retrospektywnych analiz wskazują na to, że uzupełniająca radioterapia odznacza się wysoką efektywnością miejscową. Niestety poprawa kontroli miejscowej w łożu pooperacyjnej uzyskana w wyniku zastosowania uzupełniającej radioterapii nie przekłada się prawdopodobnie na wydłużenie przeżyć ogólnych chorych. Nieco odmienną strategią postępowania jest zastosowanie radioterapii ratującej. Napromienianie ratujące następuje dopiero wówczas, gdy pojawiają się kliniczne objawy nawrotu choroby, takie jak np.: wzrost stężenia PSA i/lub naciek nowotworowy w łożu pooperacyjnej. Radioterapia ratująca odznacza się jednak mniejszą efektywnością miejscową aniżeli uzupełniająca.

Nadal istnieje wiele zagadnień, które budzą sporo kontrowersji, takich jak: czas rozpoczęcia radioterapii, dawka całkowita, obszar objęty radioterapią oraz leczenie adiuwantowe terapią hormonalną. To ostatnie zagadnienie jest również przedmiotem klinicznego badania randomizowanego, a wstępne wyniki wskazują na możliwość korzyści w wyniku zastosowania leczenia skojarzonego.

Podsumowując, radioterapia po radykalnym RP wydaje się być opcją leczenia, która powinna być uwzględniona u chorych, u których występuje duże ryzyko nawrotu po leczeniu operacyjnym lub, u których doszło do wystąpienia nawrotu miejscowego w obszarze łożu pooperacyjnej.

Słowa kluczowe: radykalne usunięcie gruczołu krokowego, uzupełniająca radioterapia, ratująca radioterapia

Pol. Merk. Lek., 2004, XVI, 95, 495

Piotr Milecki, Zbigniew Kwias, Janusz Skowronek, Tomasz Stachowski

Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy

Currently radical prostatectomy remains the standard mode of treatment for patients with locally and localized stage of prostate cancer. On the other hand, after radical prostatectomy approximately 50% of patients have postoperative positive margin. Therefore implementation of effective mode of adjuvant radiotherapy treatment after radical prostatectomy plays important role in clinic. Currently available data, which evaluated the effectiveness of radiotherapy after radical prostatectomy are based on retrospective studies. These studies indicated that post-operative radiotherapy reduced the local recurrence rate but the influence on the patient's survival is unknown. Generally, the following factors are considered as prognostic for failure: the presence of pathologic T3 (pT3), positive surgical margin, preoperative concentration of prostatic specific antigen (PSA) above 25ng/ml, metastases to lymph nodes, Gleason >7. Radiotherapy is performed as typical adjuvant radiotherapy in case of pT3 or positive margin without rising of PSA level. This mode of treatment is efficient and gives the excellent local control rate but without marked influence on overall survival of patients. Another strategy, which is considered after radical prostatectomy, is salvage radiotherapy. This mode of treatment is introduced when the rising level of PSA and/or the pathological recurrence mass in the tumor bed is occurred. The efficacy of the salvage radiotherapy is lower than classical adjuvant radiotherapy.

Still remain questions about the following issues: timing of radiotherapy, optimal dose, treatment technique, involved target for radiotherapy, and the role of adjuvant hormonal therapy. The last issue now is evaluating in the randomized clinical trial.

In summary, currently until outcomes from well conducted randomized trials will available patients after radical prostatectomy with adverse significant factors for local recurrence or/and increased level of PSA should be considered for postoperative radiotherapy.

Key words: radical prostatectomy, postoperative radiotherapy, salvage radiotherapy

Pol. Merk. Lek., 2004, XVI, 95, 495

Radykalne usunięcie gruczołu krokowego – RP (ang. radical prostatectomy), u chorych bez przerzutów odległych i/lub regionalnych (układ chłonny), należy do podstawowych metod leczenia stosowanych w raku gruczołu krokowego [1, 14, 32, 36, 40]. Pomimo wprowadzenia do oceny stopnia zaawansowania raka stercza przed RP, przedobytyniczego badania ultrasonograficznego (TRUS), tomografii komputerowej czy

rezonansu magnetycznego oraz oznaczania stężenia PSA, nadal u 30-60% chorych stwierdza się mikroskopowy naciek poza torebkę stercza lub nieradykalność histopatologiczną wykonanego zabiegu operacyjnego. Przede wszystkim jest to wynikiem mikroskopowego przejścia nacieku nowotworowego poza torebkę stercza [4, 26]. Ocenia się, że u 50% chorych przy stopniu zaawansowania pT3, w czasie 10 lat

od RP dochodzi do ujawnienia się klinicznych objawów nawrotu miejscowego choroby, a niepowodzenie biochemiczne definiowane jako wzrost stężenia PSA stwierdza się już u blisko 75% chorych [2, 30, 39].

Van den Quaden i wsp. [35] na podstawie analizy losów chorych po RP podkreślają, że w przypadku stwierdzenia dodatniego marginesu pooperacyjnego 5-letnie ryzyko klinicznego nawrotu miejscowego raka gruczołu krokowego wynosi 20%. Nasuwa się więc oczywiste pytanie: czy wobec tego możemy zaproponować choremu, u którego wykonano RP dodatkową opcję leczenia, mogącą poprawić wyniki leczenia chirurgicznego? Wydaje się, że uzupełniająca radioterapia, która jest powszechnie stosowaną metodą, np. w raku głowy i szyi, raku gruczołu piersiowego, raku płuca i wielu innych może spełnić swoją rolę również w przypadku raka stercza.

Próbując dokładnie określić miejsce radioterapii po RP, należy uwzględnić przede wszystkim specyficzną biologię raka gruczołu krokowego zdominowaną przez wieloletni przebieg nowotworu i charakterystykę kliniczną chorego. Na tą ostatnią składają się podeszły wiek oraz czynniki prognostyczne zawarte w raporcie patologicznym (stopień złośliwości określonej według klasyfikacji Gleasona, pT, naciekanie poza torebkowe, naciekanie pęcherzyków nasieniowych, przerzuty w układzie chłonnym), stężenie PSA sprzed zabiegu operacyjnego i sprzed uzupełniającej radioterapii. Przy podejmowaniu decyzji należy zawsze uwzględnić wolę chorego dotyczącą terapii uzupełniającej z uwzględnieniem wszystkich aspektów przemawiających za i przeciw jej wdrożeniu.

Niestety w chwili obecnej nie dysponujemy wynikami żadnego klinicznego badania randomizowanego III fazy, które dałoby jednoznaczną odpowiedź na pytanie: jaki jest rzeczywisty wpływ uzupełniającej radioterapii na przeżycie ogólne chorych. Jakkolwiek, zagadnienie to jest obecnie przedmiotem dwóch klinicznych badań randomizowanych, z których jedno jest prowadzone przez SWOG (Southwest Oncology Group) jednak ich wyniki zostaną podsumowane dopiero za kilka lat, co zapewne pozwoli określić wpływ uzupełniającej radioterapii [33]. Drugie z badań prowadzone przez European Organization for Research and Treatment on Cancer (EORTC 22911) jest dopiero w trakcie naboru chorych [22]. Z tego też względu jedynymi wskazówkami, co do tego jak postępować z chorymi po RP, u których stwierdza się nieradikalność zabiegu operacyjnego lub, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego, są wyniki retrospektywnych analiz oceniających zastosowanie pooperacyjnej radioterapii.

W czasie około 4 tygodni od przeprowadzonego zabiegu (radykalne usunięcie gruczołu krokowego), przy nieobecności przerzutów odległych, stężenie PSA w surowicy chorego powinno być nieoznaczalne. Pooperacyjny wzrost stężenia PSA po tym czasie wskazuje na nieradikalność zabiegu operacyjnego, przerzut odległy lub wystąpienie obu zjawisk jednocześnie. W takiej sytuacji należy dążyć do zdefiniowania przyczyny wzrostu stężenia PSA (przerzut lub nawrót miejscowy), co niestety w początkowym okresie po operacji często jest niemożliwe. Niekiedy pomocna w określeniu przyczyny pooperacyjnego wzrostu stężenia PSA może być jego dynamika wzrostu i czas podwojenia. Według *Cher* i wsp. [7] po zabiegu operacyjnym stężenie PSA nie przekraczające 1 ng/ml jest związane z minimalnym ryzykiem wystąpienia przerzutów w układzie kostnym, które wynosi poniżej 1%. Jednocześnie *Partin* [26] podkreśla fakt, że po RP już przekroczenie stężenia PSA o ponad 1 ng/ml może nieść aż 25-procentowe ryzyko przerzutu odległego. Z drugiej jednak strony, nie stwierdzenie PSA w surowicy po zabiegu operacyjnym u chorego, u którego istnieją czynniki ryzyka wystąpienia wznowy, nie może zastąpić oceny mikroskopowej materiału pooperacyjnego i nie może być dowodem na radykalność operacyjną.

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I KRYTERIA KWALIFIKACJI DO POOPERACYJNEJ RADIOTERAPII

Decyzja o rozpoczęciu uzupełniającej lub ratującej radioterapii powinna być uzależniona od stwierdzenia, że niepowodzenie biochemiczne po RP ma swoje źródło w łożu pooperacyjnej (ang. tumour bed). Wynika to z faktu, że obecność mikroprzerzutów przesądza o losach chorego, a efektywność miejscowego leczenia praktycznie nie wpływa na przebieg choroby. Spośród badań, które mogą określić przyczynę nawrotu biochemicznego (wznowy biochemicznej) wymienia się, takie jak: TRUS, KT, biopsję, scyntyografię kości. Niestety czułość i specyficzność tych metod w krótkim czasie po RP jest bardzo mała, co sprawia, że nie znajdują one powszechnego zastosowania poza indywidualnymi wskazaniami [27].

Do najważniejszych czynników prognostycznych, negatywnie korelujących z wynikami uzupełniającej radioterapii, należy zaliczyć wysokie stężenie PSA sprzed zabiegu operacyjnego, stopień złośliwości histopatologicznej według Gleasona >7, niską dawkę w uzupełniającej radioterapii (<60 Gy), obecność przerzutów w węzłach chłonnych [11, 20, 28, 34].

Zdaniem większości autorów jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych u chorych poddanych uzupełniającej radioterapii jest wartość stężenia PSA przed wykonanym zabiegiem RP [11]. Z kolei dla wyników ratującej radioterapii najważniejszymi czynnikami prognostycznymi pozostają wartość PSA sprzed rozpoczęcia radioterapii, wartość PSA przed zabiegiem RP oraz krótki czas podwojenia i wystąpienia niepowodzenia biochemicznego po RP [6, 12, 29]. Po leczeniu operacyjnym czynnikiem prognostycznym, jakim jest PSA, nie ma wartości odcięcia (ang. cut-off level) i w związku z tym stężenie PSA należy traktować jako zmienną ciągłą [6]. Z faktu tego wynika zależność wskazująca na to, że wcześniejsze rozpoczęcie pooperacyjnej radioterapii może przyczynić się do poprawy wyników, co przemawia za stosowaniem radioterapii uzupełniającej na rzecz radioterapii ratującej. Zależność taka została zaobserwowana w praktyce, a najprawdopodobniej związana jest z tym, że wyższe stężenie PSA koreluje z większą liczbą komórek nowotworowych pozostałych po zabiegu operacyjnym. Należy jeszcze raz podkreślić, że nie ma podstaw do przyjęcia założenia, że powyżej pewnej wartości PSA po zabiegu operacyjnym (oczywiście niewskazującej na obecność przerzutów odległych) zastosowanie uzupełniającej radioterapii nie ma uzasadnienia.

Bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym w uzupełniającej radioterapii jest stopień złośliwości histopatologicznej określonej według Gleasona. *Petrovich* i wsp. [28] obserwując losy 300 chorych poddanych pooperacyjnej radioterapii spośród 622 chorych po zabiegu RP (32% chorych nienapromienianych, 68% poddano pooperacyjnej radioterapii) stwierdzili, że małe dawki wynoszące średnio 48 Gy (45-54 Gy) u chorych ze stopniem złośliwości guza pierwotnego określonego (według Gleason) od 7 do 10 są 5,4 razy mniej efektywne niż w grupie chorych o wartości stopnia złośliwości do 6. Z tego też względu u chorych o większym ryzyku niepowodzenia, czyli z większym stopniem złośliwości według Gleasona należy rozważyć zastosowanie większej dawki.

Niezwykle istotnym zagadnieniem jest próba identyfikacji chorych, którzy mogliby odnieść największy zysk w wyniku zastosowania takiego leczenia. Pomimo braku wyników badań prospektywnych, opierając się na licznych doświadczeniach retrospektywnych można wyciągnąć pewne wnioski, z tym jednak zastrzeżeniem, że wskazania takie przyjmowane są arbitralnie. Najmniej wątpliwości dotyczących wskazania do radioterapii budzi podwyższone stężenie PSA po zabiegu operacyjnym. Zastosowanie radioterapii jest wówczas powszechnie zalecane [25]. Z drugiej jednak strony wnioski wynikające z piśmiennictwa wskazują, że największy zysk, wynikający z zastosowania pooperacyjnej radioterapii, jest możliwy u chorych bez nawrotu biochemicznego lub u tych chorych, u których stwierdza się małe stężenie PSA [24]. To

właśnie w tej grupie chorych istnieje największe prawdopodobieństwo, że proces chorobowy jest wyłącznie ograniczony do łoża pooperacyjnej. Pomocne w wykryciu chorych z bardzo małym stężeniem PSA po operacji są testy najnowszej generacji o analitycznej czułości poniżej 0,002 ng/ml [37].

Nadal nie jest określony wpływ zastosowania radioterapii na przeżycie ogólne chorych, a jego ocenę dodatkowo utrudnia fakt, że chorzy na raka stercza to głównie chorzy, którzy przekroczyli 65 rok życia. Z tego też względu przy podejmowaniu decyzji należy brać pod uwagę wiek chorego, zwłaszcza, że średni czas życia mężczyzn w Polsce wynosi około 70 lat. Tak więc powyżej 70 roku życia spodziewany zysk z zastosowania uzupełniającej radioterapii może być znikomy, jeśli w ogóle osiągnięty. W radioterapii ratującej sytuacja jest odmienna, ale i wówczas należy uwzględnić szacowany czas przeżycia chorego, biorąc pod uwagę wiek biologiczny i uwzględniając ryzyko obecności przerzutów odległych. Paradoksalnie to właśnie w grupie chorych poddanych ratującej radioterapii oczekivalibyśmy odniesienia znacznego zysku, a najprawdopodobniej będzie on najniższy.

Według *Ohoriego* i wsp. [21] wysoki stopień złośliwości histopatologicznej według Gleasona, zajęcie pęcherzyków nasiennych, duże stężenie PSA, przerzuty w węzłach chłonnych stanowią przede wszystkim czynniki ryzyka przerzutów odległych, a w mniejszym stopniu niepowodzenia miejscowego. Czynniki te są bardziej miarodajne niż zakres marginesu pooperacyjnego, natomiast najważniejszym czynnikiem rokującym wznówę miejscową po RP w przypadku umiarkowanego nasilenia wcześniej wymienionych czynników jest pozytywny margines pooperacyjny [18].

TECHNIKA LECZENIA NAPROMIENIANIEM I OBJĘTOŚĆ TARCZOWA

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że napromieniany obszar jest często definiowany jako tzw. prostatic bed bez dokładnego sprecyzowania zasięgu anatomicznego. Najczęściej określany jest tylko jako łoża po usuniętym gruczole krokowym, niekiedy obszar ten jest definiowany jako łoża wraz z pęcherzykami nasiennymi, a sporadycznie jako łoża po usuniętym gruczole krokowym wraz z węzłami chłonnymi miednicy mniejszej [10].

Najpopularniejszą techniką napromieniania jest technika 4-polowa lub 3-polowa, chociaż w tym przypadku trudno szukać jednoznacznych zaleceń. Podobnie jest w przypadku samodzielnej radioterapii raka gruczołu krokowego [17]. Nierozstrzygnięta pozostaje nadal kwestia napromienianiem węzłów chłonnych miednicy mniejszej, zwłaszcza u chorych przy pT3 stopniu zaawansowania. Pewną wskazówką może być wstępna analiza wyników samodzielnej radioterapii raka gruczołu krokowego o zaawansowaniu klinicznym T3 z objęciem węzłów chłonnych. Pomimo braku ostatecznych podsumowań, wstępna ocena wskazuje, że włączenie układu chłonnego w napromieniany obszar w samodzielnej radioterapii może poprawiać wyniki leczenia. Stosowana dawka skierowana na węzły miednicy małej to 45 Gy. Napromienianie obejmuje węzły biodrowe wewnętrzne, zewnętrzne i biodrowe wspólne. W drugim etapie leczenia stosuje się pola obejmujące łożę po usuniętym gruczole krokowym i pęcherzykach nasiennych – CTV (ang. clinical target volume). Zwykle dodawany jest 1-centymetrowy margines wokół, co stanowi tzw. planowany obszar napromieniany – PTV (ang. planning treatment volume).

Utrudnieniem w lokalizacji obszaru do napromieniania w pooperacyjnej radioterapii jest brak klipsów w operowanym polu, których obecność zapewne poprawiłaby precyzję ustalenia tego obszaru. Z tego też względu pewnym ułatwieniem mogłoby być zestawienie obrazów z tomografią komputerową sprzed i po zabiegu operacyjnym. Według *Hochta* i wsp. [16] dodatkowa analiza obrazów z tomografii komputerowej sprzed operacji przyczynia się do powiększenia wcześniej

zaplanowanego obszaru do napromieniania aż u 93% chorych.

W radioterapii raka gruczołu krokowego preferowane jest stosowanie promieniowania o wysokiej energii, tj. 18-25 MV. Wymagane jest również planowanie leczenia z zastosowaniem symulatora oraz tomografii komputerowej, najlepiej na podstawie trójwymiarowego systemu planowania i z wykorzystaniem osłon indywidualnych chroniących narządy krytyczne, takie jak pęcherz moczowy i jelito grube [25, 38].

OPTYMALNA DAWKA CAŁKOWITA W POOPERACYJNEJ RADIOTERAPII

W chwili obecnej trudno jest jednoznacznie określić optymalną dawkę w uzupełniającej radioterapii raka gruczołu krokowego. Podstawowe pytanie to: czy w przypadku uzupełniającej radioterapii raka gruczołu krokowego istnieje zależność dawka-efekt? Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że zależność taka najprawdopodobniej istnieje, jednak jej wpływ na wyniki leczenia jest niezwykle trudny do wykazania. Najczęściej stosowane dawki w uzupełniającej radioterapii wynoszą nieco ponad 60 Gy (54-67 Gy). *Valicenti* i wsp. [34] stwierdzili, że przeżycie chorych wolne od nawrotu biochemicznego (bDFS) w przypadku zastosowania dawki całkowitej poniżej 64,8 Gy jest możliwe u 57% chorych, a przy dawce powyżej 64,8 Gy u 79% chorych. Również *Anscher* i wsp. [2] wskazują, że dawki całkowite powyżej 65 Gy poprawiają wyniki leczenia.

Według zaleceń ASTRO (American Society for Therapeutic Radiation Oncology) dotyczących wysokości dawek stosowanych w radioterapii pooperacyjnej dawka powinna wynosić 64 Gy w konwencjonalnym sposobie frakcjonowania [10].

CZAS ROZPOCZĘCIA UZUPEŁNIAJĄCEJ RADIOTERAPII

W praktyce klinicznej istnieją dwie formy pooperacyjnej radioterapii, tj. wdrożenie radioterapii u chorych z dużym ryzykiem niepowodzenia miejscowego po RP (ang. adjuvant therapy), czyli typowej uzupełniającej radioterapii, natomiast drugą możliwością jest radioterapia ratująca (ang. salvage therapy) stosowana dopiero w sytuacji klinicznych objawów wznowy miejscowej (wzrost stężenia PSA, nacieki nowotworowe).

Uzupełniająca radioterapia jest stosowana w przypadku pozytywnego marginesu pooperacyjnego (przejścia nacieku poza torebkę gruczołu krokowego) i/lub zaawansowania określonego przez patologa jako pT3. Wskazaniem do ratującej radioterapii jest najczęściej stwierdzona obecność wskaźnika PSA po operacji, progresja wyrażająca się wzrostem stężenia PSA i niekiedy dodatkowe stwierdzenie nawrotu w łożu pooperacyjnej. Amerykańskie Towarzystwo Onkologów Radioterapeutów rekomenduje wczesne rozpoczęcie pooperacyjnej radioterapii, przy czym za krytyczną wartość PSA uznawana jest wartość 1,5 ng/ml. Takie założenie wynika z przekonania, że im wyższe stężenie PSA, przy którym rozpoczyna się radioterapię, tym większe ryzyko przerzutów odległych oraz niepowodzenia miejscowego [10]. Zaleca się, zatem zastosowanie radioterapii ratującej we wczesnej fazie niepowodzenia biochemicznego po RP (małe stężenie PSA), co może dawać większą efektywnością radioterapii. Nie bez znaczenia jest w tym przypadku wcześniejsze wyeliminowanie z łoża pooperacyjnej potencjalnego źródła mikroprzerzutów. Z tego też względu większość autorów jest zdania, że radioterapia nie powinna być odkładana, a jej wczesne rozpoczęcie należy rozważyć, zwłaszcza po stwierdzeniu nawrotu biochemicznego. Obecnie zagadnienie to jest przedmiotem klinicznego badania randomizowanego SWOG 8794, a jego wyniki potwierdzą lub wykluczą celowość natychmiastowego rozpoczęcia radioterapii. W przypadku niepotwierdzenia

celowości natychmiastowego wdrożenia uzupełniającej radioterapii, najprawdopodobniej zostanie przyjęta taktyka wyczekiwania z wdrożeniem ratującej radioterapii w przypadku niepowodzenia biochemicznego. Z kolei badanie EORTC 22911 ma przynieść odpowiedź na pytanie na ile rutynowa uzupełniająca radioterapia po RP przy stopniu zaawansowania pT3 ma swoje uzasadnienie.

RADIOTERAPIA PO RADYKALNYM WYCIĘCIU GRUCZOŁU KROKOWEGO, A HORMONOTERAPIA

Wzrost stężenia PSA po zabiegu operacyjnym jest związany z dużym ryzykiem przerzutów odległych. W związku z tym pojawiła się sugestia, że leczenie hormonalne może wpłynąć na poprawę wyników leczenia. Próba wyjaśnienia tego faktu została podjęta w badaniu klinicznym SWOG/RTOG 96-01 (Radiation Therapy Oncology Group), znajdującym się obecnie w trakcie oceny [13]. W grupie badanej w przypadku wzrostu stężenia PSA po zabiegu operacyjnym wraz z radioterapią stosowano antyandrogen (bikalutamid w dawce 150 mg/dobę) w trakcie radioterapii i po zakończeniu napromieniania przez 2 lata. W grupie kontrolnej chorzy byli leczeni wyłącznie napromienianiem. Wstępne wyniki obejmujące analizę 810 chorych wskazują na poprawę efektywności leczenia w grupie leczonych w sposób skojarzony.

OBJAWY UBOCZNE ZWIĄZANE Z UZUPEŁNIAJĄCĄ RADIOTERAPIĄ

Z punktu widzenia chorego podstawowe najistotniejsze znaczenie mają powikłania późne, które rozwijają się w czasie od 1 roku do ponad 5 lat od zakończenia radioterapii. Jednak średni czas ujawnienia się późnych powikłań popromiennych wynosi około 2 lata. Wczesne (ostre) powikłania związane bezpośrednio z prowadzonym napromienianiem (odczyny ostre) są zwykle miernie nasilone i nie stanowią istotnego problemu klinicznego. Przewodnymi objawami są wówczas ból w łożu pooperacyjnej, uczucie pieczenia w drogach moczowych oraz zwiększona częstotliwość oddawaniu moczu, a niekiedy zwiększona ilość stolca.

Z uwagi na to, że stosowane dawki w uzupełniającej radioterapii przekraczają akceptowane dawki tolerancji dla głównych narządów krytycznych (odbytnica i pęcherz moczowy), w każdym przypadku istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia istotnych powikłań popromiennych. Drugim czynnikiem obciążającym chorego poza mocą aplikowanej dawki jest wielkość napromienianych pól zwykle większa niż w samodzielnej radioterapii. Z tego też względu podczas podejmowania decyzji należy zawsze uwzględnić możliwość wystąpienia objawów ubocznych radioterapii [13], a także objawy uboczne związane z przebyciem leczeniem operacyjnym. Między innymi jednym z istotnych powikłań leczenia operacyjnego jest nietrzymanie moczu oraz impotencja. Według *Fermentiego* i wsp. [13] uzupełniająca radioterapia nie wpływa w istotny sposób na nasilenie obu tych dolegliwości. Trzeba jednak wziąć pod uwagę fakt, że w przypadku radioterapii dochodzi do wystąpienia objawów impotencji. Po zabiegu operacyjnym, impotencja nie ma charakteru progresywnego. W trakcie obserwacji chorych po przebyciu leczeniu należy również uwzględnić narastanie z wiekiem dolegliwości w populacji mężczyzn. *Litwin* [19] w swojej pracy opartej na analizie badań przeprowadzonych u 598 mężczyzn, którzy nie przeżyli leczenia z powodu raka stercza, podaje, że u około 30% badanych stwierdza się problemy z nietrzymaniem moczu, u około 60% problemy z erekcją, z czego 30% badanych zgłasza niemożność odbycia stosunku płciowego.

Powikłania po uzupełniającej radioterapii są związane przede wszystkim z odbytnicą i pęcherzem moczowym. *Chawla* i wsp. [6] podają, że w grupie 54 chorych napromienianych uzupełniająco po RP średnią dawką 64,8 Gy późne

powikłania ze strony odbytnicy o nasileniu 1° i 2° według klasyfikacji RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) zanotowano u 17% chorych, powikłania ze strony pęcherza moczowego również w stopniu 1. i 2. według RTOG zanotowano u 13% leczonych, nie stwierdzono natomiast powikłań w 3°, lub wyższym stopniu według klasyfikacji RTOG. Również w doniesieniu przedstawionym przez *Choo* i wsp. [8] toksyczność uzupełniającej radioterapii jest minimalna. Według tych autorów powikłania późne po zakończonej radioterapii w czasie 5-letniej obserwacji zanotowano jedynie u 2 chorych przy 30 według RTOG spośród 73 napromienianych.

EFEKTYWNOŚĆ RADIOTERAPII PO RADYKALNYM WYCIĘCIU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Zastosowanie uzupełniającej radioterapii po RP przy zaawansowaniu pT3 w znaczący sposób ogranicza wystąpienie nawrotu miejscowego. *Ansher* i wsp. [3] w trakcie 10-letniej obserwacji zanotowali ponad 30-procentowe zmniejszenie nawrotów w łożu pooperacyjnej w wyniku zastosowania uzupełniającej radioterapii (40 vs 8%). Ponadto wzrósł odsetek 10-letnich przeżyć bez objawów nawrotu choroby (55 vs 37%) u chorych, u których zastosowano uzupełniające leczenie napromienieniem, jednak nie udało się potwierdzić wydłużenia przeżyć ogólnych chorych poddanych radioterapii. Z kolei *Schild* i wsp. [31] dokonali retrospektywnej oceny efektywności w przypadku PSA=0 i u chorych, u których ten wskaźnik wzrastał.

Uzupełniająca radioterapia (pozytywny margines pooperacyjny lub pT3) pozwoliła na uzyskanie 5-letniego przeżycia bez nawrotu choroby u 57-80% chorych [14, 31]. Z kolei ratująca radioterapia u chorych po RP odznacza się mniejszą efektywnością; wynosi ona 25-74% 5-letnich przeżyć wolnych od biochemicznego nawrotu procesu nowotworowego [38]. *Catton* i wsp. [5] porównali uzupełniającą radioterapię z ratującą. Z porównania wynika, że bez niepowodzenia biochemicznego przy średnim czasie obserwacji 3,7 lat od zakończenia radioterapii w przypadku uzupełniającej radioterapii przeżyło 81% chorych, a po radioterapii ratującej tylko 19%. Należy podkreślić fakt, że w grupie chorych, u których radioterapia ratująca została podjęta po wykazaniu badaniem *per rectum* nawrotu miejscowego u wszystkich chorych stwierdzono niepowodzenie biochemiczne. Badanie to wskazuje, że osiągnięcie najlepszego efektu pooperacyjnej radioterapii jest możliwe przy jak najwcześniejszym rozpoczęciu leczenia napromienianiem. Również *Choo* i wsp. [9] wskazują, że w przypadku makroskopowego nacieku w łożu pooperacyjnej ratująca radioterapia pozwala w czasie 4 lat od jej zakończenia uzyskać przeżycie wolne od „nawrotu biochemicznego” zaledwie u 14% chorych. W grupie chorych, w której wskazaniem do radioterapii było wyłącznie stwierdzenie wskaźnika PSA po RP bez „nawrotu makroskopowego”, ratująca radioterapia pozwoliła na uzyskanie przeżyć wolnych, tj. bez zwiększenia stężenia PSA u 39%, w przypadku obecności wskaźnika PSA bezpośrednio po RP u 26%. Wytłumaczeniem takich wyników może być fakt, że dopiero wzrost stężenia PSA po pewnym czasie od RP jest prawdopodobnie wynikiem nawrotu w łożu pooperacyjnej, a w dalszej kolejności istnieniem mikroprzerzutu.

PODSUMOWANIE

Radioterapia po RP wydaje się opcją leczenia, którą należy rozważyć z uwagi na jej wysoką efektywność miejscową przy stosunkowo małej toksyczności leczenia. Drugi wniosek wynikający z analizy dostępnego piśmiennictwa wskazuje na to, że wcześniejsze rozpoczęcie radioterapii po zabiegu operacyjnym może przyczynić się do poprawy wyników leczenia. Z tego też względu dobra współpraca pomiędzy urologami i onkologami jest warunkiem wykorzystania wszystkich rezerw tkwiących w obu metodach.

PIŚMIENNICTWO

1. Albertsen P.C. i wsp.: *Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer*. JAMA, 1995, 274, 626-631.
2. Anscher M.S., Prosnitz L.R.: *Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy with positive surgical margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule*. J. Urol., 1987, 138, 1407-1412.
3. Anscher M.S., Clough R., Dodge R.: *Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, 48, 369-375.
4. Catalona W.J., Smith D.S.: *5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer*. J. Urol., 1994, 152, 173-177.
5. Catton C. i wsp.: *Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate*. Radiother. Oncol., 2001, 59, 51-60.
6. Chawla K.A. i wsp.: *Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors*. Urology, 2002, 59, 726-731.
7. Cher M.L.: *Mechanisms governing bone metastasis in prostate cancer*. Curr. Opin. Urol., 2001, 49, 235-242.
8. Choo R. i wsp.: *(11N)-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.
9. Choo R. i wsp.: *Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not?* Jnt. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2002, 52, 674-680.
10. Cox J.D. i wsp.: *Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy*. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J. Clin. Oncol., 1999, 17, 1155.
11. Do L.V. i wsp.: *Postoperative radiotherapy for carcinoma of the prostate: impact on both local control and distant disease-free survival*. Am. J. Clin. Oncol., 2002, 25, 1-8.
12. Do T. i wsp.: *Salvage radiotherapy for biochemical and clinical failures following radical prostatectomy*. Cancer J. Sci. Am., 1998, 4, 324-330.
13. Formenti C.S. i wsp.: *Update on impact of moderate dose of adjuvant radiation on urinary continence and sexual potency in prostate cancer patients treated with nerve-sparing prostatectomy*. Urology, 2000, 56, 453-458.
14. Gibbons R.P. i wsp.: *Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results*. J. Urol., 1989, 141, 564-566.
15. Hennequin C. i wsp.: *Post-prostatectomy radiotherapy: for which patients and when?* Cancer Radiother., 2002, 6, 168-174.
16. Hocht S.: *Computed tomogram prior to prostatectomy. Advantage in defining planning target volumes for postoperative adjuvant radiotherapy in patients with stage C prostate cancer?* Strahlenther Onkol., 2002, 178, 134-138.
17. Kupelian P.A. i wsp.: *Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, 37, 1043-1052.
18. Leventis A.K. i wsp.: *Predictors of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. J. Clin. Oncol., 2001, 19, 1030-1039.
19. Litwin M.S.: *Health related quality of life in older men without prostate cancer*. J. Urol., 1999, 161, 1180-1184.
20. Lowe B.A., Lieberman S.F.: *Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy*. J. Urol., 1997, 158, 1452-1556.
21. Ohori M. i wsp.: *Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. J. Urol., 1995, 154, 1818-1824.
22. Osiagalna na stronie <http://www.eortc.be>
23. Osiagalna na stronie <http://clinicaltrials.gov/>
24. Parker C. i wsp.: *Salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy*. Radiother. Oncol., 2001, 61, 107-116.
25. Parker C., Warde P., Catton C.: *Salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy*. Radiother. Oncol., 2001, 61, 107-116.
26. Partin A.W. i wsp.: *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. JAMA, 1997, 277, 1445-14451.
27. Partin A.W. i wsp.: *Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. JAMA, 1997, 277, 1445.
28. Petrovich Z. i wsp.: *Adjuvant radiotherapy in patients with pathologic stage C (pT3N0) adenocarcinoma of the prostate*. Urology, 1999, 53, 1184-1193.
29. Pisansky T.M. i wsp.: *Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer*. J. Urol., 2000, 163, 845-850.
30. Schellhammer P.F.: *Radical prostatectomy: Patterns of local failure and survival in 67 patients*. Urology, 1988, 31, 191-197.
31. Schild S. i wsp.: *The results of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer*. Int. J. Radiat. Biol. Phys., 1996, 34, 535-541.
32. Schroder F.H.: *Prostate cancer: natural history and surgical treatment of localized disease*. Eur. J. Cancer, 2001, 37 suppl. 7, 127-136.
33. Thompson I. i wsp.: *Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic stage C adenocarcinoma of the prostate: initial evaluation of toxicity*. Proc. Ann. Meeting. Soc. Clin. Oncol., 1992, 11, 1-212.
34. Valicenti L. i wsp.: *Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer*. Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, 42, 501-506.
35. Van den Ouden D. i wsp.: *Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression*. Br. J. Urol., 1993, 72, 489-494.
36. Walsh P.C.: *Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique*. J. Urol., 1998, 160, 2418-2424.
37. Witherspoon L.R., Lapeyrolerie T.: *Sensitive prostate specific antigen measurements identify men with long disease-free intervals and differentiate aggressive from indolent cancer recurrence within 2 years after radical prostatectomy*. J. Urol., 1997, 157, 1322-1328.
38. Zelefsky M. i wsp.: *Tolerance and early outcome of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, 39, 327-333.
39. Zietman A.L. i wsp.: *Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: The influence of preoperative and pathological findings on biochemical disease-free outcome*. Urology, 1994, 43, 823-833.
40. Zincke H. i wsp.: *Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer*. J. Urol., 1994, 154, 1850-1857.

Otrzymano: 20 września 2002 r.

Adres: Wielkopolskie Centrum Onkologii, Zakład Radioterapii, 61-866 Poznań, ul. Garbary 15, tel. 0601 854 05 35, e-mil: pmilecki@wco.pl