

Podstawowymi metodami leczenia raka gruczołu krokowego ograniczonego do stercza są zabieg chirurgiczny i napromienianie. Dotychczas przeprowadzono głównie pośrednie porównania tych metod, wykazując ich podobną skuteczność. Różnią się one natomiast profilem objawów niepożądanych (po zabiegu operacyjnym obserwuje się zaburzenia erekcji oraz upośledzenie czynności układu moczowego, natomiast po napromienianiu – odczyny ze strony jelita grubego). Rozwój technik obrazowania i radioterapii pozwolił na znacznie dokładniejszą ocenę zasięgu guza oraz zwiększenie dawki na ten obszar, z oszczędzeniem sąsiadujących narządów. Wprowadzenie tych innowacji do praktyki klinicznej, wraz ze wzrostem liczby raków stercza wykrywanych we wczesnym stadium powoduje, że radioterapia jest coraz częściej proponowaną metodą leczenia tego nowotworu. Wyniki leczenia napromienianiem raka stercza są dobre w odniesieniu do guzów w stopniu T1, gdzie odsetki 15-letnich przeżyć sięgają 85 proc., natomiast w stopniach T2 i T3 wynoszą odpowiednio 65–68 proc. i 44–75 proc. Oprócz klinicznego stopnia zaawansowania wyniki leczenia są zależne od stopnia złośliwości wg Gleasona oraz stężenia PSA w surowicy. Istnieją 2 metody radioterapii raka stercza: napromienianie wiązką zewnętrzną oraz brachyterapia (dosterczowe wszczepy źródeł izotopów promieniotwórczych). W konwencjonalnym napromienianiu raka stercza wiązką zewnętrzną stosuje się najczęściej technikę kilku pól wlotowych, co umożliwia podanie dawki rzędu 64–66 Gy. Stosowanie wyższych dawek wiąże się z wysokim ryzykiem późnych odczynów popromiennych, zwłaszcza ze strony odbytnicy. Z drugiej strony w raku stercza istnieje najpewniej istotna zależność między podaną dawką napromienienia a prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia. Wprowadzone w ostatnich latach trójwymiarowe napromienianie konformalne oraz modulacja intensywności napromieniania umożliwiają podanie znacznie wyższych da-

Rola radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego

Role of radiotherapy in the treatment of prostate carcinoma

Barbara A. Jereczek-Fossa

Klinika Radioterapii Onkologicznej Europejskiego Instytutu Onkologii, Mediolan, Włochy

WSTĘP

Optymalna metoda leczenia raka stercza ograniczonego do gruczołu nie została dotychczas ustalona. Obecnie radykalne leczenie proponuje się u chorych z 10-letnim przewidywanym okresem przeżycia od chwili rozpoznania raka gruczołu krokowego lub 5-letnim okresem przeżycia w przypadku guzów nisko zróżnicowanych (w ocenie okresu przeżycia, oprócz choroby nowotworowej należy uwzględnić przede wszystkim wiek chorego i choroby współistniejące) [1].

Podstawowymi metodami leczenia raka ograniczonego do stercza są zabieg chirurgiczny i napromienianie. Różnią się one profilem objawów niepożądanych (po zabiegu operacyjnym obserwuje się głównie zaburzenia erekcji oraz upośledzenie czynności układu moczowego, natomiast po napromienianiu odczyny ze strony jelita grubego), mniej jasna jest natomiast różnica w skuteczności obu metod [2, 3]. Dotychczas nie przeprowadzono dobrze zaplanowanych randomizowanych badań klinicznych, porównujących chirurgię i radioterapię, jednakże pośrednie porównania wskazują na podobną skuteczność obu metod [4–8]. Wydaje się, że wyniki leczenia zależą przede wszystkim od biologii guza, doświadczenia ośrodka i technicznych ograniczeń danej metody [1]. Rozwój technik obrazo-

wania i radioterapii pozwolił na znacznie dokładniejszą ocenę zasięgu guza oraz zwiększenie dawki na ten obszar, z oszczędzeniem sąsiadujących narządów. W konsekwencji, powinno to doprowadzić do obniżenia ryzyka odczynów popromiennych i zwiększenia odsetka wyleczeń. Do poprawy skuteczności leczenia przyczynia się dodatkowo skojarzenie radykalnego napromieniania z leczeniem hormonalnym [9]. Ponadto nowe metody diagnostyczne (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, ultrasonografia transrektalna, tomografia pozytronowa itp.) pozwalają na dokładne określenie położenia stercza oraz ocenę zasięgu guza (np. naciekania torebki gruczołu lub pęcherzyków nasiennych). Pozwala to ograniczyć obszar do napromieniania i w ten sposób oszczędzić sąsiednie narządy. Wprowadzenie tych innowacji do praktyki klinicznej powoduje, że radioterapia jest coraz częściej proponowaną nieinwazyjną metodą leczenia raka gruczołu krokowego.

DOBÓR CHORYCH DO LECZENIA

Radykalne napromienianie jest celowe wyłącznie u chorych na raka stercza bez odległych przerzutów. U chorych na przypadkowo wykrytego raka stercza we wczesnym stopniu zaawansowania (T1a)

wek, co w konsekwencji powinno doprowadzić do dalszej poprawy wyników leczenia.

Słowa kluczowe: rak stercza, radio-terapia, napromienianie konformalne, modulacja intensywności wiązki, brachyterapia.

The main therapeutic approaches to the localized prostate cancer include prostatectomy and radiation therapy. Conclusive, large randomized trials comparing these two methods are not available, however indirect comparisons show their similar efficacy. The toxicity profiles of both methods are different (sexual impotency and urinary disorders after surgery, and gastro-intestinal reactions after radiation therapy). Radiation therapy for prostate cancer includes external beam irradiation and brachytherapy (intraprostatic implants of radioactive sources). Conventional radiotherapy is effective at early stages of the disease (15-year survival probability of about 85% for T1 tumors), whereas these figures for T2-T3 tumors are in the range of 65-68% and 44-75%, respectively. Conventional radiotherapy with multiple-field technique does not allow for the administration of more than 64-66 Gy, mainly due to the dose-limiting rectal toxicity. Recent improvements in diagnostics (nuclear magnetic resonance, transrectal ultrasound, intra-operative ultrasound, positron emission tomography) and radiation techniques allow for precise identification of tumor extension and more localized delivery of radiation therapy. Three-dimensional conformal radiotherapy (3-D CRT) and intensity modulation irradiation (IMRT) allow for further dose escalation within the target volume and sparing the nearby normal tissues. This might be of particular relevance, given the clear dose-response relationship demonstrated in prostate cancer. Brachytherapy is recommended for low risk early tumors confined to the prostate (T1-2b, PSA <10 ng/ml, Gleason score <6) and can be a valid alternative to surgery or external beam irradiation, given its better toxicity profile.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, conformal radiotherapy, dose intensity modulation, brachytherapy.

i niskim stopniu złośliwości ryzyko rozwoju choroby jest niewielkie, wobec czego w wybranych przypadkach można rozważyć wyłączną obserwację [1, 10]. W wyższych stopniach zaawansowania (T1b, T1c, T2, T3) wskazane jest podjęcie radykalnego leczenia, przy czym wybór metody jest zależny od wieku chorego i ogólnego stanu zdrowia. Wyniki napromieniania są najlepsze we wczesnej fazie choroby, natomiast pogarszają się w miarę wzrostu zaawansowania nowotworu, głównie z powodu rosnącego ryzyka rozwoju odległych przerzutów. Rokowanie jest szczególnie niekorzystne u chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Ocenia się, że do uogólnienia nowotworu w ciągu 5 lat dojdzie u 75 proc. chorych z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy w momencie rozpoznania choroby [11]. W tej grupie niecelowe wydaje się podejmowanie radykalnego leczenia, aczkolwiek niektóre badania randomizowane wykazały poprawę wyników pod wpływem skojarzenia napromieniania z leczeniem hormonalnym [12]. Poza stopniem zaawansowania oraz wiekiem i stanem ogólnym chorego, przy wyborze metody leczenia (zabieg chirurgiczny, napromienianie, napromienianie skojarzone z leczeniem hormonalnym) bierze się pod uwagę stężenie PSA (*prostate specific antigen*) w surowicy oraz stopień złośliwości guza (wyrażony zwykle w skali Gleasona).

WYNIKI NAPROMIENIANIA WIĄZKĄ ZEWNĘTRZNĄ

Odsetki 15-letnich przeżyć u chorych na raka stercza w stopniu T1 sięgają 85 proc., natomiast w stopniach T2 i T3 wynoszą odpowiednio 65-68 proc. i 44-75 proc. [1, 13]. Wśród czynników rokowniczych, oprócz klinicznego stopnia zaawansowania znaczenie ma stopień złośliwości wg Gleasona oraz wartość PSA [14]. Do niedawna wyniki napromieniania oce-

niano często na podstawie biopsji guza. Obecnie zastąpiło ją seryjnie wykonywane badanie PSA, uważane za wiarygodny wskaźnik odpowiedzi. Wprowadzono pojęcie *okresu wolnego od wzrostu stężenia PSA* (tzw. *kontrola biochemiczna*). Równocześnie wartość rokownicza tego wskaźnika jest nadal przedmiotem kontrowersji. Słaba zależność pomiędzy kontrolą biochemiczną a czasem przeżycia wynika najpewniej z długiego czasu latencji pomiędzy wzrostem stężenia PSA i kliniczną progresją choroby [15]. Prawdopodobieństwo długotrwałej kontroli biochemicznej po napromienianiu zależy przede wszystkim od wyjściowego stężenia tego markera. W badaniu obejmującym 1 765 chorych na raka stercza w stopniu T1b-T2 leczonych w wielu ośrodkach wykazano 81 proc. długotrwałych przeżyć bez wzrostu stężenia PSA przy wyjściowej wartości markera poniżej 10 ng/ml, 68 proc. gdy wartość ta zawarta była pomiędzy 10 i 20 ng/ml oraz odpowiednio 51 i 31 proc. dla wyjściowych wartości 20-29 ng/ml i powyżej 30 ng/ml [16]. Wyniki te zostały potwierdzone przez innych autorów, a ponadto wykazano, że ryzyko nawrotu jest niskie po upływie 5 lat po napromienianiu bez wzrostu stężenia PSA (poziom poniżej 2 ng/ml) [17-19]. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do zabiegu operacyjnego, obniżenie stężenia PSA po napromienianiu wymaga zwykle kilku- lub kilkunastomiesięcznego okresu, a najniższą wartość obserwuje się często dopiero po 2 latach po leczeniu. Najniższe stężenie PSA jest ważnym czynnikiem rokowniczym; im niższa jego wartość, tym wyższe prawdopodobieństwo wyleczenia. W przeciwieństwie do leczenia chirurgicznego, po napromienianiu bardzo rzadko obserwuje się obniżenie stężenia PSA do wartości bliskich zeru. U ok. 1/3 chorych obserwuje się niewielkie wahania wartości PSA w pierwszych 5 latach po napromienianiu (tzw. *efekt huśtawki, bouncing*). Mi-

mo że prawdopodobieństwo użycia kontroli biochemicznej wydaje się niższe u chorych z tym efektem, nie należy go traktować jako zapowiedzi nawrotu choroby [20].

ODCZYNY POPROMIENNE

Głównym ograniczeniem napromieniania raka stercza jest ryzyko odczynów popromiennych. Odczyny ostre dotyczą przede wszystkim odbytnicy (ból, biegunka i tzw. *próżne stolce*) oraz pęcherza moczowego (ból przy oddawaniu moczu, częstomocz). Badania dotyczące radioterapii nowotworów miednicy innych niż rak stercza wskazują, że ryzyko wystąpienia tych objawów oraz ich nasilenie zależą przede wszystkim od technicznych parametrów napromieniania (objętość napromieniana, dawka całkowita, dawka frakcyjna), natomiast mniej jasny jest wpływ indywidualnych cech chorego [21]. Ostre odczyny na ogół występują w drugiej połowie napromieniania (trwa ono ok. 6–7 tyg.) i ustępują stopniowo po zakończeniu leczenia. Późne odczyny, czyli odczyny pojawiające się po 3 mies. od zakończenia napromieniania, występują głównie w postaci przewlekłych biegunek i krwawień z odbytnicy oraz zapalenia pęcherza moczowego, z postępującym zmniejszeniem jego objętości oraz krwimoczem. Rzadziej obserwuje się zwężenie cewki moczowej oraz nietrzymanie moczu lub stolca. Ostre odczyny dotyczą większości chorych (do 60–70 proc.), jednakże w ciężkiej formie występują rzadko. Ciężkie odczyny późne występują u nielicznych chorych (poniżej 5 proc.), w pojedynczych przypadkach mogą jednak doprowadzić do trwałego kalectwa lub nawet zgonu. W ostatnich latach dąży się do ujednoczenia kryteriów klasyfikacji odczynów, a równocześnie znacznie udoskonalano ich rozpoznawanie i leczenie. W efekcie ryzyko ciężkich odczynów jest względnie niskie. Na przykład wyłonienie sztucznego odbytu

konieczne jest w tylko wyjątkowych przypadkach przewlekłych krwawień z odbytnicy, istnieją bowiem skuteczne metody leczenia zachowawczego (koagulacja laserowa).

Inną istotną konsekwencją leczenia raka stercza są zaburzenia erekcji [22]. Zwykle występują one u ok. 40–60 proc. chorych leczonych napromienianiem [3, 23], przede wszystkim w pierwszych 6 mies. po leczeniu oraz u chorych otrzymujących dodatkowo hormonoterapię. Ryzyko zaburzeń erekcji u chorych leczonych napromienianiem jest niższe niż u chorych po leczeniu chirurgicznym, gdzie wynosi ono ok. 80 proc. [3]. Warto także pokreślić względnie wysoką skuteczność sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji po radioterapii.

NAPROMIENIANIE WIĄZKA ZEWNĘTRZNĄ

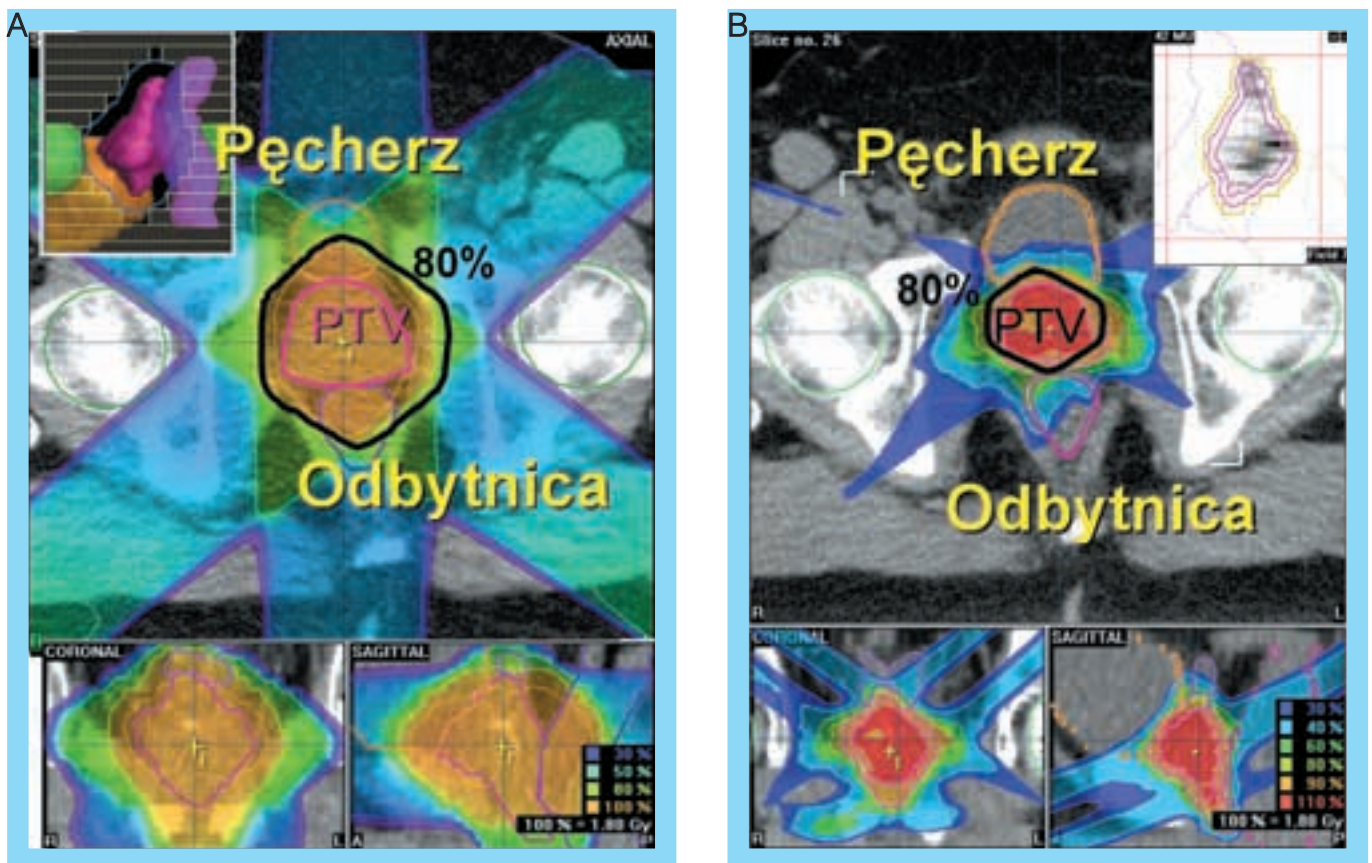
Stosowana do niedawna technika napromieniania raka stercza (tzw. *box*) obejmowała podanie czterech prostokątnych pól wlotowych (przednio-tylne, tylnoprzodnie oraz dwa boczne). Stosując tę metodę podawano zwykle na obszar gruczołu dawkę rzędu 64–66 Gy w ciągu 6–7 tyg. Zastosowanie wyższej dawki wiąże się z wysokim ryzykiem późnych odczynów popromiennych, zwłaszcza ze strony odbytnicy. Wydaje się, że w raku stercza istnieje istotna zależność między podaną dawką napromieniania a prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia. Przykładowo w amerykańskiej analizie *Patterns of Care*, obejmującej 1 348 chorych na raka stercza, aktualizowane odsetki wznów miejscowych po podaniu dawki poniżej 60 Gy, 60–64 Gy, 65–69 Gy i powyżej 70 proc. wynosiły odpowiednio 37, 36, 28 i 19 proc. [24]. Obserwacje te znalazły potwierdzenie również po upływie 8–12 lat po leczeniu [25]. W zbiorczej analizie badań przeprowadzonych przez *Radiation Therapy Oncology Group* obejmującej 1 465 mężczyzn, podanie dawki powyżej

66 Gy wiązało się z obniżeniem ryzyka zgonu z powodu raka stercza oraz ryzyka zgonu odpowiednio o 29 i 27 proc. w porównaniu do chorych leczonych dawką poniżej 66 Gy [26]. Wydaje się, że podanie wyższej dawki napromieniania ma szczególne znaczenie w wysoko złośliwych guzach oraz u chorych z wysokim wyjściowym PSA (>10 ng/ml) [26–29].

Badania mające na celu poprawę wyników leczenia raka stercza dotyczą zatem zarówno zwiększenia miejscowej skuteczności, jak i obniżenia ryzyka rozsiewu choroby. Pierwszy cel prawdopodobnie można osiągnąć przez podniesienie dawki radioterapii, na co pozwala wprowadzenie nowych, znacznie dokładniejszych skomputeryzowanych technik napromieniania i weryfikacji leczenia. Zmniejszenie ryzyka odległych przerzutów związane jest z wprowadzeniem leczenia hormonalnego, które zwiększa również miejscową skuteczność napromieniania [9].

NAPROMIENIANIE KONFORMALNE ORAZ NAPROMIENIANIE PRZY UŻYCIU MODULACJI INTENSYWNOŚCI WIĄZKI

Do nowych technik radioterapii należą trójwymiarowe napromienianie konformalne i napromienianie przy użyciu modulacji intensywności wiązki. Napromienianie konformalne wprowadzone zostało przed ponad 10 laty i oznacza zastosowanie pól wlotowych, których kształt wiernie naśladuje w danej projekcji kształt obszaru do napromieniania. Przy ustalaniu marginesu zdrowych tkanek bierze się pod uwagę rozległość mikroskopowego nacieku nowotworowego (przejście przez torebkę gruczołu) oraz dokładność położenia chorego. Podstawą techniki konformalnej jest trójwymiarowe wyznaczenie obszaru do napromieniania przy zastosowaniu tomografii komputerowej (uzupełnionej ewentualnie informacjami z rezonansu ma-



Ryc. Porównanie rozkładu izodoz w radykalnym napromienianiu gruczołu krokowego przy zastosowaniu techniki konformalnej (a) i techniki IMRT (b). Widoczne znaczne ograniczenie napromienianej objętości narządów krytycznych (pęcherz moczowy, odbytnica) przy bardzo wysokiej i jednorodnej dawce w obrębie stercza przy zastosowaniu techniki IMRT

gnetycznego dzięki tzw. fuzji obrazów). Technika ta pozwala na przestrzenne odtworzenie kształtu stercza i dobór wiązek odpowiadających temu kształtowi. Początkowo stosowano indywidualne osłony tkanek zdrowych ze stopów ołowiu, które umieszczano na drodze przebiegu wiązki. Obecnie coraz bardziej powszechne stają się kolimatory wielolistkowe, pozwalające na automatyczne kształtowanie pola. Niezbędnym elementem napromieniania konformalnego jest weryfikacja precyzji poszczególnych etapów leczenia. Przykładowo weryfikacja radiologiczna przeprowadzana w czasie seansu napromieniania (*portal imaging*) pozwala na bezpośrednie porównanie rzeczywistego pola napromieniania z polem zaplanowanym. Podobnie dozymetria *in vivo* umożliwia ocenę rzeczywistej podanej dawki. Szacuje się, że napromienianie konformalne wiąże się z obniżeniem o 50 proc. napromienianej objętości tzw. narządów krytycznych [1].

Leczenie konformalne było przedmiotem randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano, że wiąże się ono z istotnym obniżeniem ryzyka odczynów popromiennych ze strony odbytnicy w porównaniu do napromieniania konwencjonalnego (odsetki odczynów 2. stopnia wynosiły odpowiednio 5 i 15 proc.) [28]. W obu ramionach badania podano dawkę 64 Gy, a skuteczność obu technik napromieniania była podobna. Badanie to dało zatem podstawy do dalszych prób podnoszenia dawki napromieniania. Wstępna analiza randomizowanego badania porównującego napromienianie konwencjonalne dawką 70 Gy i konformalne dawką 78 Gy wykazała 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby wynoszące odpowiednio 69 i 79 proc. ($p=0,06$) [30]. Na podstawie tych danych w wielu ośrodkach stosujących techniki konformalne obecnie rutynowo podaje

się dawkę przekraczającą 70 Gy. Wiodący ośrodek USA *Memorial Sloan Kettering* w Nowym Jorku wykazał, że dokładna osłona odbytnicy pozwala na podanie dawki 81 Gy z utrzymaniem odsetka późnych odczynów odbytnicy 2. stopnia na poziomie 2 proc. (część chorych leczona była z zastosowaniem modulacji intensywności wiązki) [31–32].

Kolejnym etapem w rozwoju technik radioterapii było wprowadzenie modulacji intensywności wiązki (*intensity modulated radiation therapy*, IMRT). Metoda ta umożliwia dalsze zwiększenie dawki promieniowania podanej na obszar guza z jednoczesnym obniżeniem dawki w obrębie otaczających tkanek zdrowych [33]. IMRT łączy w sobie zalety napromieniania konformalnego z komputerową optymalizacją doboru wiązek oraz komputerowo sterowaną modulacją intensywności wiązki [34]. Technika ta

opiera się na indywidualnym modelowaniu rozkładu izodoz (*rzeźbienie izodoz*) oraz zastosowaniu różnych dawek frakcyjnych i całkowitych w wybranych obszarach napromienianych tkanek (rycina). W cytowanym powyżej materiale z *Memorial Sloan Kettering*, w którym część chorych leczona była z zastosowaniem IMRT wykazano, że metoda ta wiąże się ze znamienym zmniejszeniem napromienianych objętości odbytnicy i pęcherza moczowego [31]. Różnice te spowodowały zmniejszenie częstości odczynów ze strony odbytnicy: aktualizowane ryzyko krwawień z odbytnicy w ciągu 2 lat wyniosło 2 proc. dla IMRT i 10 proc. dla napromieniania konformalnego [31]. Ostatnie publikacje z *Memorial Sloan Kettering* wskazują, że IMRT pozwala na bezpieczne podanie dawki blisko 90 Gy [32].

Niehomogenność rozkładu dawki w napromienianej objętości przy zastosowaniu IMRT pozwala na tzw. częściowe podwyższanie dawki (*partial boosting*) lub wyznaczenia obszaru wyższej dawki w tzw. *obszarze tarczowym (target in target)* [33]. Wymaga to precyzyjnego zlokalizowania guza w obrębie stercza lub określenia części guza charakteryzującej się niską promienioczułością (obszary hipoksji), co możliwe jest dzięki nowym technikom obrazowania. Podejście takie wydaje się uzasadnione obserwacjami klinicznymi; w większości przypadków do nawrotu nowotworu dochodzi w obrębie głównej masy guza, nie zaś na podłożu ogniskowych zmian śródprzewodowych (*prostate intraepithelial neoplasia*, PIN) [35]. Zarówno planowanie, jak i przeprowadzenie leczenia z zastosowaniem IMRT wymaga zastosowania szczególnych procedur kontroli jakości [34]. Wstępne wyniki IMRT w leczeniu raka stercza są zachęcające, konieczne są jednak dalsze badania dotyczące zarówno dozymetrycznych, fizycznych, radiobiologicznych, jak i klinicznych aspektów tej nowej techniki [36].

BRACHYTERAPIA

Brachyterapia śródtkankowa z zastosowaniem promieniotwórczych źródeł wszczepianych w obręb leczonego narządu nie jest nową metodą napromieniania, jednak w odniesieniu do raka gruczołu krokowego stosowano ją do niedawna w ograniczonym zakresie. Obserwowany w ostatnich latach szybki rozwój technik obrazowania (ultrasonografia śródoperacyjna), oprogramowania komputerowego (planowanie i weryfikacja leczenia), metod znieczulania, technologii (aplikatory) oraz dostępność nowych, bezpieczniejszych źródeł promieniowania doprowadziły jednak do większego zainteresowania tą metodą. Charakterystyczną cechą brachyterapii jest wysoki gradient dawki (tj. szybkie obniżenie się dawki wraz z rosnącą odległością od źródła promieniowania). Jest to zaletą tej metody, ale wymaga od osoby wykonującej zabieg dokładnego i równomiernego rozmieszczenia źródeł w obrębie gruczołu krokowego. Ograniczeniem brachyterapii jest niewielka objętość napromienianych tkanek; z tego powodu ma ona zastosowanie we wczesnych guzach, nieprzekraczających torebki gruczołu.

Podczas zabiegu umieszcza się w obrębie gruczołu krokowego drogą prowadnic i pod kontrolą transrektalnej ultrasonografii i fluoroskopii ok. 100 niewielkich kapsułek zawierających materiał radioaktywny (źródła zamknięte). Źródła jodu-125 lub palladu-103 o niskiej energii promieniowania oraz o niskiej mocy dawki wprowadza się z dostępu przezkrocowego i pozostawia na stałe w gruczole. Nie wymagają one specjalnych osłon, chory może przebywać w towarzystwie innych osób, z wyłączeniem bliskich kontaktów z dziećmi lub kobietami w ciąży w pierwszych miesiącach po leczeniu. Rzadziej, głównie jako *boost* (podwyższenie dawki) po napromienianiu wiązką zewnętrzną, stosuje się brachyterapię o wysokiej mocy dawki źródłami irydu-192

(aplikacja taka trwa kilka minut) [37].

Kandydatami do brachyterapii są chorzy o niskim ryzyku nawrotu (T1–2b, PSA ≤ 10 ng/ml, skala Gleasona ≤ 6). Brachyterapia stanowi u nich ważną alternatywę dla zabiegu operacyjnego lub napromieniania wiązką zewnętrzną. U chorych ze średnim ryzykiem nawrotu (T2c–3, PSA ≤ 10 ng/ml, skala Gleasona ≤ 6 lub PSA 10–20 ng/ml, niezależnie od T i skali Gleasona) wskazane jest raczej napromienianie wiązką zewnętrzną (ewentualnie skojarzone z leczeniem hormonalnym), które można uzupełnić w wybranych przypadkach brachyterapią o wysokiej mocy dawki.

Przy wyborze brachyterapii jako metody leczenia wczesnego raka stercza, oprócz cech guza, należy wziąć pod uwagę warunki anatomiczne chorego (objętość stercza nie powinna przekraczać 50 ml, spojenie łonowe nie może utrudniać dojścia do gruczołu krokowego) oraz jego wiek (najlepszymi kandydatami są chorzy powyżej 70 lat; u młodszych proponuje się brachyterapię w przypadkach przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego lub odmowy zabiegu). Konieczna jest ponadto ocena układu moczowego (badanie urodynamiczne oraz określenie objętości zalegającego moczu), bowiem ewentualne zwężenie cewki moczowej stanowi przeciwwskazanie do brachyterapii. Brachyterapię wykluczają także na ogół niedawno przebyte rozległe zabiegi przezcewkowych resekcji stercza.

Dostępne obecnie analizy badań oceniających rolę brachyterapii wskazują na wyniki porównywalne do uzyskiwanych z zastosowaniem zabiegu operacyjnego lub napromieniania wiązką zewnętrzną. Zaletą brachyterapii jest również względnie niskie ryzyko zaburzeń erekcji (ok. 60 proc. chorych zachowuje potencję) oraz popromiennych odczynów ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego.

wego (odsetki zwężenia cewki moczowej oraz krwawień z odbytnicy nie przekraczają odpowiednio 2 i 1 proc.).

NAPROMIENIANIE POOPERACYJNE

Napromienianie wiązką zewnętrzną jest również stosowane jako uzupełniająca metoda leczenia chorych po radykalnej prostatektomii. Szacuje się, że u ok. 30–50 proc. chorych z guzem klinicznie ograniczonym do stercza ocena materiału pooperacyjnego wykaże przekraczanie torebki gruczołu. Klasycznymi wskazaniami do uzupełniającego napromieniania są: stopień pT3, zwłaszcza naciekanie torebki stercza, zajęcie pęcherzyków nasennych, obecność nowotworu w linii cięcia chirurgicznego lub wykrywalny poziom PSA po upływie 3 tyg. od zabiegu. W tej ostatniej grupie biopsje zespolenia cewkowo-pęcherzowego wykazują obecność przetrwałego nowotworu u około połowy chorych.

Mimo że pod wpływem napromieniania pooperacyjnego zmniejsza się ryzyko miejscowego nawrotu choroby i/lub ryzyko wzrostu stężenia PSA, nadal niejasny jest wpływ takiego postępowania na całkowite przeżycie [38]. Istotne jest natomiast ryzyko zwiększenia odsetka powikłań, wobec czego napromienianie pooperacyjne powinno być przeprowadzone z zastosowaniem techniki konformalnej lub IMRT, a dawka nie powinna przekraczać 70 Gy [39].

Jak wspomniano we wstępie, zajęcie węzłów chłonnych stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy, u większości chorych dochodzi bowiem do odległych przerzutów. Z tego powodu po zabiegu operacyjnym w tej grupie chorych zaleca się przede wszystkim leczenie hormonalne, w wybranych przypadkach skojarzone z napromienianiem łożu guza i miednicy [40].

Innym wskazaniem do napromieniania wiązką zewnętrzną jest

wzrost stężenia PSA po zabiegu operacyjnym (tzw. *wznowa biochemiczna*). Biopsje zespolenia przy zastosowaniu transrektalnej ultrasonografii u chorych po radykalnej prostatektomii, u których doszło do wzrostu PSA powyżej 0,4 ng/ml (przy braku cech nawrotu choroby w badaniu przezrektalnym oraz scyntygrafii kości), wykazały nawrót nowotworu w 42 proc. przypadków [41]. Najczęściej jednak nie zaleca się biopsji w tej grupie chorych. Zwykle wyłączone napromienianie stosuje się w przypadkach, w których stężenie PSA nie przekracza 3 ng/ml, natomiast przy wyższych wartościach podaje się dodatkowo leczenie hormonalne. Istotna jest także dynamika wzrostu stężenia PSA, tzw. *czas podwojenia*. Szybki wzrost może wskazywać na obecność subklinicznych ognisk rozsięwu choroby, co stanowi wskazanie do wyłączonego leczenia systemowego. Dane z *Memorial Sloan Kettering* wykazują, że 4-letnie przeżycie bez wzrostu stężenia PSA można osiągnąć u ok. 50 proc. chorych napromienianych z powodu wznowy biochemicznej [42]. Największe szanse uzyskania wyleczenia mają chorzy z PSA poniżej 2 ng/ml oraz czasem podwojenia powyżej 9 mies. [41].

PODSUMOWANIE

Radioterapia, zarówno w formie teleterapii, jak i brachyterapii, jest jedną z głównych metod radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego. Odległe wyniki radioterapii są porównywalne do uzyskiwanych przy zastosowaniu radykalnej prostatektomii, a równocześnie niższe jest ryzyko zaburzeń erekcji i nietrzymania moczu. Szybki rozwój technik obrazowania i leczenia stwarza możliwość dalszej poprawy skuteczności radioterapii bez zwiększenia ryzyka powikłań popromiennych.

PIŚMIENICTWO

1. Dearnaley DP. *Radiotherapy and combined modality approaches in localised*

prostate cancer. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 7): S137-S145.

2. Madalinska JB, Essink-Bot M-L, de Konig HJ, et al. *Health-related quality of life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer*. J Clin Oncol 2001; 19: 1619-628.
3. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. *Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study*. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1582-92.
4. Consensus conference. *The management of clinically localized prostate cancer*. JAMA 1987; 258: 906-10.
5. COIN Guidelines. *Guidelines on the management of prostate cancer*. Clin Oncol 1999; 11: S55-S88.
6. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, et al. *Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with pretreatment prostate specific antigen of >4–20 ng/ml*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1053-8.
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. *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: 281-6.
8. Kupelian PA, Elshaikh, Reddy CA, Zippe C, Klien EA. *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: A large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy*. J Clin Oncol 2002; 20: 3376-85.
9. Vicini FA, Kini VR, Spencer W, Diokno A, Martinez A. *The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 707-13.
10. Lowe BA, Listrom MB. *Incidental carcinoma of the prostate: An analysis of the predictors of progression*. J Urol 1988; 140: 1340-4.
11. Perez CA. *Prostate*. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. CA Perez, LW Brady (red.) Lippincott – Raven, Philadelphia 1998; 1583-694.
12. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. *Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with de-*

- finite radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31.* J Clin Oncol 1997; 15: 1013-21.
13. Zagars GK, von Eschenback AC, Johnson DE, Oswald MJ. *Stage C adenocarcinoma of the prostate: An analysis of 551 patients treated with external beam radiation.* Cancer 1987; 60: 1489-99.
 14. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, et al. *Long-term survival after radiotherapy alone: Radiation Therapy Oncology Group prostate cancer trials.* J Urol 1999; 161: 864-8.
 15. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Patel C, et al. *Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 704-11.
 16. Shippely W, Thames H, Sandler H, et al. *Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis.* JAMA 1999; 281: 1598-604.
 17. Vicini F, Kestin L, Martinez A. *The correlation of serial prostate specific antigen measurements with clinical outcome after external beam radiation therapy of patients for prostate carcinoma.* Cancer 2000; 88: 2305-18.
 18. Hanlon A, Hanks G. *Failure pattern implications following external beam irradiation of prostate cancer: Long term follow-up and indications of cure.* Cancer J Sci Am 2000 (suppl 2); S193-S197.
 19. Yock TI, Zietman AL, Shipley WU, Thakral HK, Coen JJ. *Long-term durability of PSA failure-free survival after radiotherapy for localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 420-6.
 20. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. *Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 845-9.
 21. Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Badzio A. *Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy for endometrial cancer: Analysis of consecutive 317 patients.* Radiother Oncol (w druku).
 22. Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. *Sexual (dys) function after radiotherapy for prostate cancer: A review.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 681-93.
 23. De Wit L, Ang KK, van der Scheuren E. *Acute side effects and late complications after radiotherapy of localized carcinoma of the prostate.* Cancer Treat Rev 1983; 10: 79-89.
 24. Hanks GE, Matrz KL, Diamond JJ. *The effect of dose on local control of prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 1299-305.
 25. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. *Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 427-35.
 26. 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 2002; 53: 1097-105.
 27. Hurwitz MD, Schnieder BA, Manola J, Beard CJ, Kaplan ID, D'Amico AV. *Lack of radiation dose response for patients with low-risk clinically localized prostate cancer: A retrospective analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1106-10.
 28. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman A, et al. *Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: A randomised trial.* Lancet 1999; 353: 267-72.
 29. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. *Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials.* J Clin Oncol 2000; 18: 2740-6.
 30. Pollack A, Zagars G, Smith L, et al. *Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 with 78 Gy for prostate cancer.* J Clin Oncol 2000; 18: 3904-11.
 31. Zelefsky M, Fuks Z, Happersett L, et al. *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer.* Radiother Oncol 2000; 55: 241-9.
 32. Rembielak A, Slosarek K. *Modulacja intensywności wiązki w leczeniu raka prostaty.* Nowotwory 2002; 52: 150-3.
 33. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. *High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1111-6.
 34. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, et al. *Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: Implications for conformal therapy planning.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 595-9.
 35. Rembielak A, Slosarek K, Grządziel A, Maciejewski B. *IMRT in clinical practice - introduction of new QA procedures.* Nowotwory 2002; 52: 41-4.
 36. Maciejewski B, Drzewiecka B, Slosarek K, Malicki J. *Physical and radiobiological rationale for advantages and limitations for intensity-modulated radiotherapy (IMRT).* Nowotwory 2001; 51: 355-64.
 37. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al. *Dose escalation using conformal high-dose rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 316-27.
 38. Petrovich Z, Lieskovsky G, Stein JP, Huberman M, Skinner DG. *Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer.* Br J Urol 2002; 89: 604-11.
 39. Teh BS, Mai W-Y, Augspurger ME, et al. *Intensity modulated radiation therapy (IMRT) following prostatectomy: More favorable acute genitourinary toxicity profile compared to primary IMRT for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 465-72.
 40. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. *Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer.* N Engl J Med 1999; 341: 1781-8.
 41. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al. *Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy.* J Clin Oncol 2001; 19: 1030-9.
 42. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatramen ES, Fuks Z, Hummer A, Leibel SA. *Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer.* J Clin Oncol 2003; 21: 483-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Barbara Jerezek-Fossa**
 Dept. of Radiation Oncology
 European Institute of Oncology
 via Ripamonti 435, 20141 Milano
 Italy
 tel. 00390257489607
 fax 00390257489036
 e-mail: barbara.fossa@ieo.it