

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn. W ostatnich latach, w związku ze starzeniem się populacji i upowszechnianiem programów badań przesiewowych, obserwuje się znaczący wzrost liczby chorych na wczesne postacie tego nowotworu. Podstawowymi metodami miejscowego leczenia raka gruczołu krokowego są zabieg operacyjny i radioterapia. W przypadkach o bardzo niskim ryzyku progresji nowotworu oraz u chorych niekwalifikujących się do radykalnego postępowania miejscowego dopuszczalne jest zastosowanie jedynie ścisłej obserwacji. Miejscowe metody leczenia mogą być kojarzone z leczeniem hormonalnym (w różnych sekwencjach). Pomimo wielu lat badań i przeprowadzenia szeregu analiz porównawczych, nadal nie wykazano jednoznacznej wyższości jakiegokolwiek z metod i nie została ustalona optymalna strategia leczenia w poszczególnych stadiach zaawansowania nowotworu. Wybór właściwego postępowania jest utrudniony z powodu trudnego do przewidzenia, często bardzo powolnego i łagodnego przebiegu nowotworu. Ponadto liczne schorzenia dodatkowe, występujące u starszych mężczyzn, którzy stanowią większość chorych na raka gruczołu krokowego, często uniemożliwiają przeprowadzenie radykalnego leczenia. W tej sytuacji przy wyborze strategii postępowania, oprócz spodziewanego efektu leczniczego należy brać pod uwagę powikłania związane z poszczególnymi metodami leczenia i ich wpływ na jakość życia chorych. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd doniesień na temat optymalnej strategii miejscowego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, leczenie chirurgiczne, radioterapia, ścisła obserwacja.

Strategia miejscowego leczenia chorych na raka gruczołu krokowego

Strategy of local treatment in prostate cancer

Elżbieta Senkus-Konefka, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

W ostatnich latach, w związku ze wzrastaniem średniej długości życia, a także w wyniku większej świadomości społecznej i upowszechniania się programów badań przesiewowych, obserwuje się znaczący wzrost liczby chorych na wczesne postacie raka gruczołu krokowego [1-3]. Pomimo wielu lat badań i przeprowadzenia szeregu analiz porównawczych, nadal nie została jednoznacznie ustalona optymalna strategia postępowania u chorych w poszczególnych stadiach nowotworu [2]. Wybór właściwego postępowania jest utrudniony z powodu trudnego do przewidzenia, często bardzo powolnego i mało agresywnego przebiegu nowotworu. Ponadto liczne dodatkowe schorzenia występujące u starszych mężczyzn, którzy stanowią większość chorych na raka gruczołu krokowego, często uniemożliwiają przeprowadzenie radykalnego leczenia [4-8]. Celem pracy jest przedstawienie dostępnych danych i aktualnych poglądów na temat optymalnej strategii leczenia chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych.

Podstawowymi metodami miejscowego leczenia raka gruczołu krokowego są zabieg operacyjny i radioterapia. Ta ostatnia metoda może być stosowana w formie napromieniania wiązką zewnętrzną lub

brachyterapii. Prowadzone są również badania nad zastosowaniem krioterapii [7, 9]. Omawiając postępowanie u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego nie można też pominąć postawy wyczekującej (ścisłej obserwacji), stosowanej często u chorych z bardzo niskim ryzykiem progresji nowotworu lub niekwalifikujących się do radykalnego leczenia miejscowego. Wszystkie te strategie postępowania mogą być stosowane w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (w różnych sekwencjach). Poszczególne metody leczenia zostały szczegółowo omówione w poświęconych im opracowaniach zawartym w tym zeszycie. W niniejszej pracy omówiono ogólne zasady wyboru leczenia miejscowego, ze szczególnym uwzględnieniem postawy wyczekującej.

Mimo dużej liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego istnieje bardzo niewiele danych pochodzących z prospektywnych badań randomizowanych. Z tego powodu racjonalny i oparty na dowodach wybór strategii leczenia miejscowego jest utrudniony. Przyczyną tej sytuacji są przede wszystkim trudności w naborze chorych do badań, w których o wyborze metody leczenia (a nawet odstąpienia od niego) decyduje los. Większość dostępnych danych pochodzi więc z po-

Prostate cancer is one of the most common malignancies in men. Over the last years, there has been a significant increase in the number of early cases, mainly due to the widespread use of PSA screening and the increasing mean age of the population. Main treatment modalities in early prostate cancer include surgery and radiotherapy. In patients with very low risk of progression and in those who are not suitable for radical local treatment, watchful waiting remains a viable option. Local methods can be combined (in various sequences) with hormonal therapy. Despite many years of research and numerous comparative studies, no definitive evidence is available to support the superiority of any of the treatment strategies and no unequivocal management algorithms exist for particular patient subgroups. The choice of treatment is additionally clouded by long and often unpredictable disease course. Furthermore, numerous co-morbidities typical for elderly population often render radical treatment impossible. As elderly patients often die with, but not because of prostate cancer, issues needed to be considered in treatment decision-making, apart from therapeutic effect, should include the risk of complications and quality of life. This article reviews contemporary literature on an optimal strategy of local treatment in non-metastatic prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, surgery, radiotherapy, watchful policy.

równań retrospektywnych, z natury obciążonych błędem. Dodatkowo ocenę wartości poszczególnych metod utrudnia, ze względu na powolny przebieg nowotworu, konieczność prowadzenia wieloletniej obserwacji chorych. Z tego powodu wyniki badania w momencie opublikowania często dotyczą już nieaktualnej metody leczniczej lub diagnostycznej [4, 5]. Ponadto wybór optymalnego wskaźnika skuteczności leczenia również nie jest jednoznaczny. W populacji starszych mężczyzn, którzy najczęściej chorują na raka gruczołu krokowego, czas całkowitego przeżycia nie jest, w odróżnieniu od większości nowotworów, najlepszym wskaźnikiem oceny. Wynika to z faktu, że wielu chorych umiera z innych przyczyn, doświadczając jednak przedtem dolegliwości i powikłań związanych z progresją raka gruczołu krokowego [5, 6]. Dyskusyjna z punktu widzenia chorego wydaje się być również wartość często stosowanego wskaźnika czasu do *wznowy biochemicznej*, bowiem wznowa taka najczęściej przebiega bezobjawowo i na wiele miesięcy lub lat poprzedza wystąpienie objawów choroby [5].

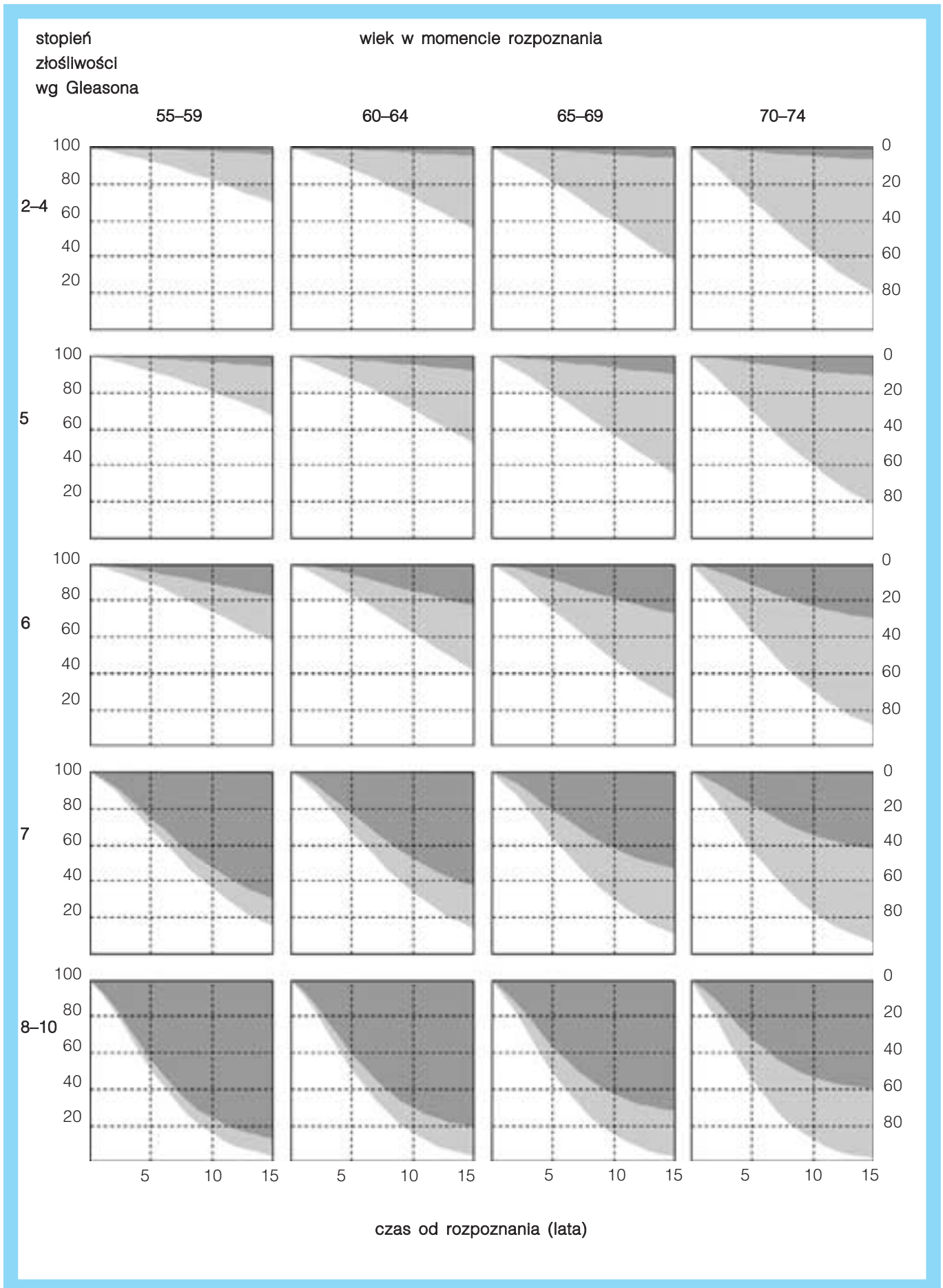
ŚCISŁA OBSERWACJA CHORYCH (POSTAWA WYCZEKUJĄCA)

Od lat jedną z powszechnie zaakceptowanych metod postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego jest postawa wyczekująca. Jest ona stosowana u niektórych chorych bez objawów klinicznych i obejmuje wdrożenie leczenia dopiero w momencie wystąpienia tych objawów. Uzasadnieniem dla takiego postępowania jest m.in. fakt, że częstość występowania zmian nowotworowych w materiale biopsyjnym z gruczołu krokowego (np. w badaniach sekcyjnych) kilkakrotnie przewyższa liczbę przypadków wykrywanych na podstawie danych klinicznych [2, 3]. Oznacza to, że wiele przypadków wykrywanych

w wyniku intensywnych działań diagnostycznych (np. w programach badań przesiewowych) prawdopodobnie nie byłoby nigdy źródłem objawów klinicznych, związanych z progresją nowotworu [3]. Ponadto, nawet jeśli dochodzi do progresji nowotworu, większość chorych umiera z innych przyczyn [10]. Szacuje się, że spośród każdych 4 przypadków nowo rozpoznanego raka gruczołu krokowego, tylko 1 będzie przyczyną zgonu [11]. Ścisła obserwacja jest stosowana szczególnie w odniesieniu do chorych w zaawansowanym wieku, z licznymi schorzeniami towarzyszącymi i spodziewanym krótkim czasem przeżycia, u których stwierdza się nowotwór o niskim stopniu złośliwości histopatologicznej [2, 3, 5, 6, 9, 10, 12]. Nawet w Stanach Zjednoczonych, gdzie agresywne metody postępowania stosowane są szczególnie często, nadal ok. 20–30 proc. chorych wybiera jedynie ścisłą obserwację [2, 9].

Postępowanie wyczekujące może być brane pod uwagę jedynie wtedy, kiedy nie jest ono związane ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zgonu czy dolegliwości związanych z progresją choroby lub jej leczeniem [13]. Istotny jest również aspekt ekonomiczny takiego postępowania – nie byłoby korzystne, gdyby koszt obserwacji chorych i leczenia powikłań związanych z odroczeniem leczenia przewyższył znacząco koszt bezzwłocznie podjętego leczenia [13].

W analizie *Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel* przeciętny chory z guzem w stopniu T2 poddany obserwacji miał ponad 70 lat, a jego nowotwór był wysoko zróżnicowany. W grupie takiej ryzyko zgonu z powodu raka gruczołu krokowego w ciągu 10 lat wynosiło ok. 10 proc., przy wynoszącym ponad 50 proc. całkowitym ryzyku zgonu. W tym samym okresie u ok. 30 proc. chorych wystąpiły przerzuty odległe [6]. Badania Choda-



Ryc. Umieralność z powodu raka gruczołu krokowego (ciemny obszar) i innych przyczyn (jasny obszar) w grupie 767 chorych poddanych ścisłej obserwacji w zależności od wieku i stopnia złośliwości histopatologicznej wg Gleasona [wg 16]

ka i wsp. [14] i Johanssona [15] wykazały, że istnieją podgrupy chorych, u których obecność nowotworu gruczołu krokowego ma niewielki wpływ na czas przeżycia. Ryzyko zgonu z powodu nowotworu stwierdzonego przypadkowo podczas resekcji przezcewkowej (T1a, T1b) nie przekracza 5 proc., a wśród chorych w stopniu T1a nie obserwowano zgonów związanych z progresją nowotworu [13]. Z kolei u chorych z obecnością macalnego guza (cecha T2) obserwuje się znaczące ryzyko progresji, ale nie wpływa ono bezpośrednio na wzrost współczynnika umieralności [13]. Ryzyko zgonu z powodu progresji nowotworu w odniesieniu do przyczyn nienowotworowych zostało oszacowane na podstawie rejestru nowotworów stanu Connecticut. Niezależnie od wieku chorego, najważniejszym parametrem warunkującym ryzyko zgonu z powodu nowotworu był, podobnie jak w innych doniesieniach, stopień złośliwości histopatologicznej guza [7, 14–16] – ryc. Innym sugerowanym parametrem potencjalnie pomocnym przy kwalifikacji chorych do ścisłej obserwacji jest długi (ponad 10 lat) czas podwojenia stężenia PSA [11]. Należy podkreślić, że wyniki te dotyczą w znacznej części chorych wyjściowo nieleczonych hormonalnie, co obecnie jest w wielu przypadkach postępowaniem standardowym i co najpewniej niejednokrotnie opóźniłoby wystąpienie progresji [16]. Ponadto większość wspomnianych analiz dotyczy okresu sprzed upowszechnienia się oznaczania stężenia PSA. Z tego powodu w odniesieniu do *współczesnych* chorych z nowotworem wykrytym w badaniach przesiewowych, czas do ewentualnej progresji byłby najpewniej wydłużony o co najmniej kilka lat (*lead-time bias*), a część spośród tak wykrytych zmian nie ujawniłaby się być może nigdy [16].

Pomimo braku jednoznacznych dowodów świadczących o wyższości aktywnego leczenia, postawa

wyczekująca nie jest akceptowana przez wielu chorych, którzy często są przekonani, że aktywne leczenie gwarantuje wyleczenie. Z kolei chory, którzy byliby skłonni zaakceptować postawę wyczekującą, poddawani są przez członków rodziny, lekarzy i różnego rodzaju grupy wsparcia silnym naciskom, aby poddać się aktywnemu leczeniu [10]. Przekonanie o wyższości stosowanych przez danego specjalistę metod leczenia (np. chirurdzy zwykle zalecają leczenie chirurgiczne) sprawia ponadto, że chorzy często w ogóle nie są informowani o możliwości poddania się ścisłej obserwacji [10].

BADANIA PORÓWNUJĄCE LECZENIE CHIRURGICZNE Z RADIOTERAPIĄ

Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka prospektywnych badań randomizowanych, bezpośrednio porównujących leczenie chirurgiczne (prostatektomię) i radykalną radioterapię. Najbardziej znane z nich, badanie *Uro-Oncology Group*, obejmujące 97 chorych i opublikowane w 1982 roku, wykazało wyższość leczenia chirurgicznego nad radioterapią pod względem czasu do nawrotu choroby i na wiele lat sprawiło, że chirurgia była metodą preferowaną zarówno przez lekarzy, jak i chorych [17]. Badanie to zostało jednak w kolejnych latach poddane szerokiej krytyce, przede wszystkim ze względu na niewłaściwy system randomizacji i liczne przypadki nieprzestrzegania protokołu [18, 19]. Zastrzeżenia budzi również przyjęty w tym badaniu wskaźnik oceny skuteczności – czas do pierwszego nawrotu, który w przypadku leczenia miejscowego nie wydaje się optymalny [19]. W badaniu tym wątpliwości wywołują też gorsze od spodziewanych wyniki radioterapii. Może to sugerować, że dobór chorych do obu metod nie był w pełni obiektywny, tym bardziej, że diagnostyczne usunięcie wę-

złów chłonnych wykonywano jedynie u chorych leczonych operacyjnie [18, 19].

Również w badaniu japońskim, porównującym u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego leczenie operacyjne lub napromienianie (obie metody w skojarzeniu z hormonoterapią), wyniki mierzone czasem do progresji i ryzykiem zgonu z powodu nowotworu były nieco lepsze w grupie leczonej operacyjnie. W grupie tej obserwowano jednak wyższy odsetek nietrzymania moczu i gorszą jakość życia w porównaniu do chorych napromienianych [20]. Badanie to również spotkało się z krytyką, ze względu na stosowanie suboptymalnych, wg obecnych standardów, dawek radioterapii, różnice w stopniach zaawansowania pomiędzy leczonymi grupami oraz fakt, że podobnie jak w badaniu *Uro-Oncology Group*, większość niepowodzeń leczenia stanowiły przerzuty odległe, przy niewielkich różnicach w odsetku miejscowych nawrotów [20]. Badania SWOG 8890 i MRC PRO6 mające ostatecznie wyjaśnić tę kwestię zostały, niestety, zamknięte przedwcześnie ze względu na niewystarczający nabór chorych. Z innego badania brytyjskiego zrezygnowano, gdy spośród 20 chorych, którym zaproponowano w nim udział zaledwie 1 wyraził na to zgodę [21].

W kolejnych latach przeprowadzono szereg retrospektywnych porównań, które w porównywalnych pod względem podstawowych czynników rokowniczych, starannie dobranych grupach wykazały zbliżoną skuteczność przeciwnowotworową chirurgii i radioterapii u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego [18, 22–24]. Wyniki te należy jednak interpretować z dużą ostrożnością. Podstawowym źródłem błędów może być bowiem dobór chorych do obu metod leczenia – do radioterapii zwykle kierowani są chorzy w późniejszym wieku i w gorszym stanie ogólnym,

często obciążeni dodatkowymi schorzeniami [4, 5, 18]. Zwykle w grupach leczonych operacyjnie większy jest także udział chorych o niższym stopniu zaawansowania i wyższym stopniu zróżnicowania nowotworu, a także niższe są średnie wartości PSA [19]. Ponadto dokładność oceny stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu u chorych leczonych zachowawczo i operacyjnie różni się znacząco (zjawisko *stage migration*), co sprawia, że rokowanie w obu tych grupach, nominalnie o tym samym stopniu zaawansowania, może być odmienne [13]. Ze względu na różny mechanizm działania obu metod istnieją również trudności w jednoznaczonym porównaniu wyników leczenia, szczególnie jeżeli ocenia się tzw. wznowy biochemiczne lub rozpoznaje nawrót na podstawie dodatniego wyniku biopsji gruczołu po radioterapii. W pierwszym przypadku należy pamiętać, że po radioterapii stężenie PSA nigdy nie obniża się do zera i obecność przetrwałych wykrywalnych stężeń PSA nie musi świadczyć o przetrwałej chorobie, nawet jeżeli przekraczają one arbitralnie przyjęte wartości progowe. Według zaleceń *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) do rozpoznania wznowy biochemicznej uważa się dopiero stwierdzenie rosnącego stężenia PSA w 3 kolejnych badaniach [19, 25]. Z kolei opieranie się na pozytywnym wyniku biopsji gruczołu po radioterapii jest obarczone błędem związanym z bardzo powolną regresją nowotworu po napromienianiu.

BADANIA PORÓWNUJĄCE LECZENIE MIEJSCOWE ZE ŚCISŁĄ OBSERWACJĄ CHORYCH

Dotychczas opublikowane zostały wyniki dwóch badań porównujących radykalne leczenie chirurgiczne i ścisłą obserwację chorych. Badanie VACURG przeprowadzone na przełomie lat 60. i 70. nie wy-

kazało różnicy w czasie przeżycia chorych losowo przydzielonych do prostatektomii + *placebo* i wyłącznego *placebo* [26]. Opublikowane w ubiegłym roku badanie *Scandinavian Prostatic Cancer Study Group*, w którym 695 chorych przydzielono losowo do leczenia operacyjnego lub obserwacji, wykazało znamienne obniżenie ryzyka przerzutów odległych i zgonu z powodu raka gruczołu krokowego w grupie leczonej operacyjnie, bez wpływu na ogólne ryzyko zgonu [27]. Jakiekolwiek różnice w wynikach tego badania zaczęły się pojawiać dopiero po ok. 5 latach obserwacji [27]. Należy podkreślić, że badanie to dotyczyło chorych z nowotworem wykrytym na podstawie objawów klinicznych (w odróżnieniu od przypadków wykrytych w badaniach przesiewowych) [27]. Pozwala to przypuszczać, że w odniesieniu do tej ostatniej grupy czas do zaznaczenia się różnic byłby dłuższy o kilka (5–10) lat, na które jest szacowany czas wyprzedzenia (*lead-time*) u chorych poddanych badaniom przesiewowym [2, 27].

Wartość radioterapii w porównaniu do braku leczenia miejscowego była oceniana w kilku niewielkich badaniach randomizowanych, z których dwa, przeprowadzone przez *Uro-Oncology Group*, dotyczyły chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem. W badaniu, w którym 73 chorych w stopniu C losowo przydzielano do napromieniania gruczołu krokowego i węzłów chłonnych miednicy lub do ścisłej obserwacji, nie stwierdzono różnicy w czasie do pierwszego niepowodzenia leczenia [28]. Badanie to nie dostarcza jednak żadnych danych na temat udziału wyleczeń miejscowych ani ryzyka późnych przerzutów [4]. Z kolei badanie, w którym 77 chorych z histologicznie potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych miednicy poddano ścisłej obserwacji lub napromienianiu na obszar miednicy i węzłów chłonnych okołoaortalnych (z do-

datkiem na okolicę gruczołu krokowego), wykazało wydłużenie czasu do progresji oraz trend w kierunku wydłużenia całkowitego czasu przeżycia w grupie napromienianej [29]. Badanie *Medical Research Council* porównujące orchidektomię jako jedyne leczenie lub w skojarzeniu z radioterapią, nie wykazało istotnych różnic w wyleczeniach miejscowych i całkowitym czasie przeżycia pomiędzy tymi dwiema grupami [30]. Należy podkreślić, że wszystkie te badania zostały przeprowadzone przed erą radioterapii konformalnej i ich wyniki nie mogą być bezpośrednio odnoszone do uzyskiwanych przy użyciu obecnie dostępnych metod.

Ze względu na niewielką liczbę danych z badań randomizowanych, podejmowane były próby retrospektywnych porównań poszczególnych metod postępowania. W dużym badaniu porównawczym opublikowanym w 1993 r., prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia, po wyłączeniu zgonów z innych przyczyn, u chorych z cechą T1 i T2 leczonych operacyjnie, napromienianiem i poddanych ścisłej obserwacji wynosiło odpowiednio 93, 74 i 83 proc. [8]. Porównanie takie obciążone jest jednak wysokim ryzykiem błędu związanego przede wszystkim z doborem chorych, na co mogą wskazywać nieco lepsze wyniki u chorych obserwowanych, niż u leczonych napromienianiem [5, 8, 31]. Sami autorzy przyznają, że pomimo prób porównania częstości występowania najważniejszych czynników rokowniczych, nie można wykluczyć zafałszowania wynikającego z migracji stopni zaawansowania (*stage migration*). Dodatkowym źródłem błędu może być porównywanie wyników leczenia chorych z nowo rozpoznany nowotworem (*incident cases*) w grupach operowanych i poddawanych ścisłej obserwacji z przypadkami rozpoznany wcześniej (*prevalent cases*), często kierowanymi do radioterapii dopiero w momencie po-

jawienia się objawów [8]. Ponadto u części chorych operowanych stosowano pooperacyjną ocenę stopnia zaawansowania i z analizy wyłączano chorych, u których stwierdzono wyższy niż ustalony wyjściowo stopień zaawansowania. Według autorów tego opracowania, opisane różnice mogą wynikać nie z odmiennej skuteczności zastosowanych metod leczenia, ale z odmiennej biologii nowotworu w poszczególnych grupach [8]. Z kolei z danych *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* wynika, że u chorych z nowotworem o wysokim stopniu zróżnicowania wyniki odległe są niezależne od zastosowanej metody leczenia, podczas gdy w grupie guzów nisko zróżnicowanych istnieją znaczące różnice w wynikach leczenia na korzyść przede wszystkim leczenia chirurgicznego i, w drugiej kolejności, radioterapii [31].

Należy pamiętać, że w badaniach porównujących *czynne* leczenie ze ścisłą obserwacją rzeczywista różnica w wynikach leczenia może stać się zauważalna dopiero po 10–15 latach [9]. Z drugiej strony, skuteczne leczenie miejscowe obniża ryzyko przerzutów odległych powstających w wyniku wtórnego wysiewu [13, 19].

Część badań retrospektywnych wydaje się potwierdzać rolę radioterapii w porównaniu do odstąpienia od leczenia miejscowego u chorych z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych miednicy. W tej grupie, w której tradycyjnie nie stosuje się agresywnego leczenia, w badaniu przeprowadzonym w szpitalu Andersona w Houston stwierdzono wzrost udziału chorych bez wznowy biochemicznej z 42 do 91 proc. po dodaniu napromieniania do leczenia hormonalnego [32].

Ostatecznej odpowiedzi na pytanie o wartość aktywnego leczenia raka gruczołu krokowego udzielić być może wyniki prowadzonego obecnie badania PIVOT (*Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*), porównującego czas i jakość życia w grupie 2 tys. chorych,

losowo przydzielonych do leczenia chirurgicznego lub ścisłej obserwacji [33] lub brytyjskiego badania ProtecT, porównującego leczenie chirurgiczne, radioterapię i ścisłą obserwację [21].

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA CHORYCH LECZONYCH POSZCZEGÓLNYMI METODAMI

W ocenie jakości życia towarzyszącej badaniu *Scandinavian Prostatic Cancer Study Group* u chorych leczonych operacyjnie i poddanych ścisłej obserwacji stwierdzono różnice w częstości występowania zaburzeń erekcji, nietrzymania moczu (częściej w grupie leczonej operacyjnie) i trudności w oddawaniu moczu (częściej w grupie nieleczonej), bez istotnych różnic w ogólnym odczuciu zdrowia i całkowitej jakości życia [34]. Pokrywa się to z wynikami większości wcześniejszych doniesień, sugerujących związek prostatektomii przede wszystkim z impotencją i nietrzymaniem moczu, a radioterapii z powikłaniami ze strony jelit i pęcherza moczowego [18, 35–37]. Jednocześnie badania wykazują, że ogólna, związana ze stanem zdrowia jakość życia chorych po leczeniu operacyjnym i napromienianiu nie różni się istotnie, choć w okresie bezpośrednio po leczeniu chirurgicznym wyniki są gorsze [18, 35, 38]. Istnieją również doniesienia sugerujące lepszą jakość życia u chorych leczonych operacyjnie [36]. W grupie tej zbliżony [37] lub nieco lepszy [18] był poziom ogólnego zadowolenia chorych z przebytego leczenia i nieco więcej chorych (odpowiednio 87 i 73 proc.) uważało się za wyleczonych, co można przypisywać usunięciu chorego narządu. Jednocześnie w obu grupach większość chorych (ok. 90 proc.) wybrałoby ponownie to samo leczenie [18, 35, 37]. Z kolei w badaniu randomizowanym porównującym radioterapię ze ścisłą obserwacją, ogólna jakość życia chorych w obu grupach nie różniła się zna-

miennie, poza nieco gorszym funkcjonowaniem społecznym związanym z powikłaniami ze strony jelit w grupie napromienianej [39].

WYBÓR OPTIMALNEJ STRATEGII LECZENIA

Ze względu na liczne kontrowersje dotyczące wyboru optymalnej metody leczenia miejscowego wczesnego raka gruczołu krokowego, podjęte zostały próby opracowania na podstawie dostępnych danych klinicznych zaleceń wyznaczających optymalne strategie leczenia [5, 6]. W opublikowanych w 1995 r. zaleceniach *Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel* stwierdzono jedynie, że w odniesieniu do chorych w stopniu T2 dostępne dane, ze względu na zbyt duże różnice w występowaniu podstawowych czynników rokowniczych, nie pozwalają na jednoznaczne porównanie dostępnych metod leczenia [5]. Zalecono wówczas, aby każdemu choremu przedstawiać dostępne możliwości leczenia, a przy wyborze postępowania kierować się spodziewanym czasem przeżycia, obecnością schorzeń towarzyszących i podstawowymi czynnikami rokowniczymi określającymi ryzyko progresji nowotworu. Podobne zalecenia sformułowało w 1999 r. *British Association of Urological Surgeons Working Party* [40]. Według tych zaleceń do leczenia chirurgicznego powinni być kierowani chorzy o spodziewanym długim czasie przeżycia, bez przeciwwskazań do zabiegu i preferujący taką metodę leczenia. Podstawową zaletą takiego postępowania jest możliwość trwałego wyleczenia, a jego wadami są wysokie ryzyko impotencji, nietrzymania moczu i zwężenia cewki moczowej. Radioterapię zaleca się u chorych o spodziewanym długim czasie przeżycia i bez czynników zwiększonego ryzyka powikłań popromiennych oraz preferujących taką metodę leczenia. Jej zaletą jest, podobnie jak w przypadku leczenia operacyjnego, możliwość

uzyskania trwałego wyleczenia, dobra tolerancja i możliwość prowadzenia leczenia w trybie ambulatoryjnym, a wadą – ryzyko powikłań ze strony pęcherza moczowego i jelit. Z kolei do ścisłej obserwacji powinno się kwalifikować chorych o spodziewanym krótkim czasie przeżycia, z guzem o niskim stopniu złośliwości histopatologicznej. Zaletą takiego postępowania jest oczywiście brak powikłań, należy się jednak liczyć z podwyższonym ryzykiem progresji nowotworu [5]. Ponadto przy wyborze metody leczenia należy brać pod uwagę jakość życia chorych, ich stopień zadowolenia z zastosowanego leczenia, a także możliwość zastosowania leczenia ratującego w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszorazowego [18]. W tym przypadku z całą pewnością lepszy efekt, przy niższym ryzyku powikłań, można uzyskać stosując napromienianie po niepowodzeniach leczenia chirurgicznego, niż odwrotną sekwencję [18].

Zaletą leczenia chirurgicznego jest z pewnością krótszy, w porównaniu do radioterapii, całkowity czas leczenia [18]. Wydaje się jednak, że w przypadku prostatektomii różnice w wynikach osiąganych w ośrodkach wysokospecjalistycznych i w ośrodkach niereferencyjnych są znacznie większe niż w przypadku radioterapii, co oznacza, że opublikowane bardzo dobre wyniki leczenia chirurgicznego znacznie trudniej jest odtworzyć w codziennej praktyce i radioterapia wydaje się metodą *bezpieczniejszą* w rutynowym postępowaniu [2, 19].

Ważną wskazówką przy wyborze strategii leczenia mogą być także wyniki badania populacyjnego, oparte na analizie wyników leczenia prawie 60 tys. chorych ujętych w bazie danych SEER. Badanie to, w odróżnieniu od metaanaliz podsumowujących przede wszystkim doniesienia pochodzące z ośrodków akademickich, obejmuje wyniki uzyskiwane u ogółu chorych, w znacznej części leczonych w ośrodkach niereferencyjnych [31]. Z analizy tej wynika, że

Tab. Zalecenia dotyczące miejscowego leczenia raka gruczołu krokowego wg NCI (wg [43])

	T1a (G1)	T1b-T2	T3	T4	N+	M+
prostatektomia	+	++	- (?)	-	- (?)	-
radykałna radioterapia	+	++	++	?	?	-
bez leczenia miejscowego	++	+	+	+	+	+

najważniejszym czynnikiem warunkującym wyniki leczenia, niezależnie od zastosowanej metody, jest stopień złośliwości histopatologicznej nowotworu. U chorych z nowotworami o najniższej złośliwości (G1) udział 10-letnich przeżyć nie odbiega od obserwowanych w normalnej, dobrej wiekiem populacji i praktycznie nie zależy od zastosowanej strategii postępowania (chirurgia, radioterapia lub ścisła obserwacja). Sugeruje to, że dla większości chorych z tej grupy wybór ścisłej obserwacji może być najlepszym rozwiązaniem. Z kolei chorzy z nowotworem o największej złośliwości (G3) mają rokowanie znacznie gorsze, a ich wyniki leczenia różnią się znacząco w zależności od zastosowanej metody. Oznacza to, że korzyść z aktywnego leczenia jest w tej grupie największa [31]. W analizie tej wykazano również znaczące (na niekorzyść pierwszej z metod) różnice wyników leczenia chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu w zależności od sposobu przedstawiania wyników: leczenia planowanego (*intention-to-treat*) – co ma znaczenie przy kwalifikacji chorych do leczenia – w porównaniu do rzeczywiście zastosowanego postępowania (którego wyniki są zwykle przedstawiane w badaniach niereferencyjnych) [31].

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że w grupie chorych, którym przedstawiono pełną informację o dostępnych metodach leczenia, porównywalny odsetek wybiera leczenie chirurgiczne i radioterapię, a jedynie nieliczni decydują się na ścisłą obserwację [21]. Istnieje jednak spora grupa chorych, szczególnie w późniejszym wieku, którzy świadomie wybierają możliwość ścisłej obserwacji, za bardziej istotne od ewentualnego wydłużenia czasu

przeżycia uznając uniknięcie powikłań związanych z leczeniem [34].

Przy wyborze metody postępowania trzeba także wziąć pod uwagę fakt, że w ostatnich latach, przede wszystkim na skutek rozpowszechnienia badań przesiewowych, obniżył się średni wiek chorych w momencie rozpoznania i zwiększył udział nowotworów rozpoznawanych we wczesnych stadiach [41]. Z tego powodu część przedstawionych powyżej danych może nie w pełni odnosić się do tej populacji.

PODSUMOWANIE

Ze względu na powolny przebieg raka gruczołu krokowego, wszystkie opisane strategie postępowania pozwalają na uzyskanie bardzo dobrych wyników leczenia w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania [5]. Ponadto odległe wyniki, zarówno leczenia chirurgicznego, jak i radioterapii są bardzo dobre u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (PSA < 10 ng/ml, stopień złośliwości wg Gleasona ≤ 7), w pozostałych grupach chorych nadal jednak konieczne jest poszukiwanie nowych, skuteczniejszych strategii leczenia [19]. Równocześnie należy poszukiwać czynników, które pozwolą na odróżnienie nowotworów agresywnych, wymagających aktywnego leczenia, od przypadków *nieistotnych klinicznie* [1, 5]. Nadal nie znamy pełnych odpowiedzi na pytania postawione w 1988 r. przez Whitmore'a [42]: *Is cure necessary? Is cure possible? Is cure necessary in those in whom it is possible? Is cure possible in those in whom it is necessary?* – wyjaśnienie tych wątpliwości z pewnością pozwoli na bardziej świadomy wybór metod postępowania, z korzyścią dla wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego.

Autorzy pracy dziękują dr. P.C. Albertsenowi za zgodę na wykorzystanie ryciny.

PIŚMIENICTWO

- Newling DWW. *Evidence-based Therapy for Prostate Cancer: European Studies in Progress*.
- Schroder FH. *Prostate cancer: natural history and surgical treatment of localized disease*. Eur J Cancer 2001; 37 Supl 7: S127-36.
- Hoff B, Pow-Sang JM. *Observation in the management of localized prostate cancer*. Cancer Control 2001; 8: 151-4.
- Zietman AL, Shipley WU. *Randomized Trials in Loco-Regionally Confined Prostate Cancer: Past, Present, and Future*. Semin Radiat Oncol 1993; 3: 210-20.
- Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al. *Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer*. The American Urological Association. J Urol 1995; 154: 2144-8.
- Austenfeld MS, Thompson IM Jr, Middleton RG. *Meta-analysis of the literature: guideline development for prostate cancer treatment*. American Urological Association Prostate Cancer Guideline Panel. J Urol 1994; 152: 1866-9.
- Pisters LL. *The challenge of locally advanced prostate cancer*. Semin Oncol. 1999; 26: 202-16.
- Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. *Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer*. Cancer 1993; 72: 310-22.
- Small EJ. *Prostate cancer*. Curr Opin Oncol 1997; 9: 277-86.
- Chapple A, Ziebland S, Herxheimer A, McPherson A, Shepperd S, Miller R. *Is 'watchful waiting' a real choice for men with prostate cancer? A qualitative study*. BJU Int 2002; 90: 257-64.
- Horwich A, Parker CC, Huddart RA, Dearnaley DP. *Management of early prostate cancer*. Ann Oncol 2002; 13 Supl 4: 83-7.
- Small EJ. *Advances in prostate cancer*. Curr Opin Oncol 1999; 11: 226-35.
- Corn BW, Hanks GE. *Therapeutic Options for Clinically Localized Carcinoma of the Prostate*. Semin Radiat Oncol 1993 Jul; 3 (3): 187-97.
- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. *Results of conservative management of clinically localized prostate cancer*. N Engl J Med 1994; 330: 242-8.
- Johansson JE. *Watchful waiting for early stage prostate cancer*. Urology 1994; 43: 138-42.
- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. JAMA 1998; 280: 975-80.
- Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. *Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate*. J Urol 1982; 128: 502-4.
- Klein EA. *Radiation therapy versus radical prostatectomy in the PSA era: a urologist's view*. Semin Radiat Oncol 1998; 8: 87-94.
- Zietman AL. *Radiation therapy or prostatectomy: an old conflict revisited in the PSA era. A radiation oncologist's viewpoint*. Semin Radiat Oncol 1998; 8: 81-6.
- Akakura K, Isaka S, Akimoto S, et al. *Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities*. Urology 1999; 54: 313-8.
- The North-West Uro-Oncology Group. *A preliminary report on a patient-preference study to compare treatment options in early prostate cancer*. BJU Int 2002; 90: 253-6.
- Keyser D, Kupelian PA, Zippe CD, Levin HS, Klein EA. *Stage T1-2 prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level < or = 10 ng/ml: radiation therapy or surgery?* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 723-9.
- D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Jirutek M, Malkowicz SB, Wein A, Coleman CN. *Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of >4-20 ng/ml*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1053-8.
- Vicini FA, Horwitz EM, Gonzalez J, Martinez AA. *Treatment options for localized prostate cancer based on pretreatment serum prostate specific antigen levels*. J Urol 1997; 158: 319-25.
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Consensus statement - Guidelines for PSA following radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1035-41.
- Iversen P, Madsen PO, Corle DK. *Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study*. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995; 172: 65-72.
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med 2002; 347: 781-9.
- Paulson DF, Hodge GB Jr, Hinshaw W. *Radiation therapy versus delayed androgen deprivation for stage C carcinoma of the prostate*. J Urol 1984; 131: 901-2.
- Paulson DF, Cline WA Jr, Koeffel RB Jr, Hinshaw W, Stephani S. *Extended field radiation therapy versus delayed hormonal therapy in node positive prostatic adenocarcinoma*. J Urol 1982; 127: 935-7.
- Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL, Boreham J, Keen C, Parkinson MC, Peto R, Webb JN. *Treatment of advanced localized prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A Medical Research Council Study. Urological Cancer Working Party - Subgroup on Prostatic Cancer*. Br J Urol 1992; 70: 304-9.
- Lu-Yao GL, Yao SL. *Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer*. Lancet 1997; 349: 906-10.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. *Management of unfavorable locoregional prostate carcinoma with radiation and androgen ablation*. Cancer 1997; 80: 764-75.
- Wilt TJ, Brawer MK. *The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer*. J Urol 1994; 152: 1910-4.
- Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L. *Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting*. N Engl J Med 2002; 347: 790-6.
- Lim AJ, Brandon AH, Fiedler J, Brickman AL, Boyer CI, Raub WA Jr, Soloway MS. *Quality of life: radical prostatectomy versus radiation therapy for prostate cancer*. J Urol 1995; 154: 1420-5.
- Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Kawachi I. *The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer*. J Urol 2001; 166: 1804-10.
- McCammon KA, Kolm P, Main B, Schellhammer PF. *Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer*. Urology 1999; 54: 509-16.
- Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. *A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 614-23.
- Fransson P, Damber JE, Tomic R, Modig H, Nyberg G, Widmark A. *Quality of life and symptoms in a randomized trial of radiotherapy versus deferred treatment of localized prostate carcinoma*. Cancer 2001; 92: 3111-9.
- Dearnaley P, Kirby RS, Kirk D, Malone P, Simpson RJ, Williams G. *Diagnosis and management of early prostate cancer. Report of a British association of urological surgeons working party*. BJU Int 1999; 83: 18-33.
- Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, Ward WS. *National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening*. Urology 1998; 52: 444-8.
- Whitmore WF Jr. *Consensus Development Conference on the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. Overview: historical and contemporary*. NCI Monogr 1988; 7: 7-11.
- Prostate Cancer (PDQ®). Treatment. <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/prostate/healthprofessional/>

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Elżbieta Senkus-Konefka**
 Klinika Onkologii i Radioterapii
 Akademia Medyczna w Gdańsku
 ul. Dębinki 7
 80-211 Gdańsk
 tel./faks 0 (prefiks) 58 349 22 70
 e-mail: elsenkus@amg.gda.pl