



Praca poglądowa/Review paper

## Radioterapia po radykalnej prostatektomii

### *Radiotherapy after radical prostatectomy*

Piotr Milecki<sup>1,2</sup>, Sylwia Trzcińska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Radioterapii Onkologicznej I i Zakład Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

<sup>2</sup>Katedra Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

---

#### Streszczenie

Leczenie miejscowe u chorych z rakiem stercza z czynnikami ryzyka wznowy lub ze wznową biochemiczną i/lub wznową miejscową po radykalnej prostatektomii (RP) obejmuje radioterapię wczesną uzupełniającą lub ratującą. Szacuje się, że niepowodzenia biochemiczne po RP w okresie 10-letniej obserwacji wystąpią u 1/3 wszystkich chorych. Wyzwaniem pozostaje wyodrębnienie grupy chorych, która może odnieść korzyść z leczenia promieniowaniem jonizującym przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka tzw. overtreatment. Wczesna uzupełniająca radioterapia jest opcją terapeutyczną dedykowaną chorym w sytuacji braku wznowy biochemicznej przy jednoczesnej obecności czynników ryzyka nawrotu stwierdzonych w raporcie patomorfologicznym, takich jak zabieg R1, cecha pT3a i pT3b oraz wskaźnik Gleasona 8-10. Uwagę zwraca odsetek niepowodzeń po leczeniu operacyjnym szacowany na 50% w tej grupie chorych. Zalecane jest wdrożenie wczesnej uzupełniającej radioterapii bez oczekiwania na wznowę biochemiczną w sytuacji bardzo agresywnej postaci raka stercza (pT3b, Gleason 8-10). Natomiast ratująca radioterapia to forma leczenia stosowana w przypadku wznowy biochemicznej po wykluczeniu przerzutów odległych. Monitorowanie poziomu stężenia swoistego antygeny gruczołu krokowego (PSA, prostate-specific antigen) u każdego chorego jest kluczowym elementem w procesie decydowania o wdrożeniu ratującej radioterapii. Efektywność leczenia jest tym wyższa, im wcześniej zostanie ono rozpoczęte. Aktualne wytyczne opracowane przez NCCN i EAU jako wskaźnik wznowy zalecają traktowanie konwersji stężenia PSA z poziomu nieoznaczalnego do oznaczalnego. Dodatkowo elementem nowoczesnej diagnostyki powinno być badanie PET z użyciem swoistego sterczowego antygeny błonowego (PSMA, prostate-specific membrane antigen), które pozwala określić miejsce ewentualnej wznowy czy przerzutu.

---

Adres do korespondencji

Piotr Milecki

Oddział Radioterapii Onkologicznej I i Zakład Radioterapii I,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 878

e-mail: [piotr.milecki@wco.pl](mailto:piotr.milecki@wco.pl)

## Abstract

Local treatment following radical prostatectomy (RP) is used in prostate cancer patients with risk factors of recurrence or biochemical recurrence, and local recurrence consists of adjuvant and salvage radiotherapy. According to some studies based on ten years of follow-up, the postprostatectomy biochemical failure is estimated at one-third of patients. It remains challenging to extract those patients who may benefit from implementing radiotherapy while minimizing the risk of overtreatment. Adjuvant radiotherapy is considered in a situation of the absence of biochemical recurrence with the presence of high-risk features in pathological staging defined as positive surgical margins (R1), extraprostatic extension (pT3a), or seminal vesicle invasion (pT3b) and Gleason score 8-10. Failure rate after RP is found approximately in 50% of men diagnosed with adverse pathologic features. It is recommended to implement adjuvant radiotherapy rather than choosing observation option in case of a very aggressive form of prostate cancer (pT3b, Gleason 8-10). However, salvage radiotherapy represents a therapeutic option for patients experiencing biochemical recurrence in case of no distant metastasis. Monitoring serum prostate-specific antigen (PSA) levels in each individual is crucial in deciding whether salvage radiotherapy is needed. The effectiveness of treatment increases along with the early initiation of radiation therapy. Current guidelines developed by NCCN and EAU regard conversion of PSA from undetectable to detectable level as a sign of cancer recurrence. In addition, prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET should be used as a part of modern imaging diagnostics to precisely determine disease extent.

**słowa kluczowe:** rak prostaty, radykalna prostatektomia, radioterapia, radioterapia uzupełniająca, radioterapia ratująca  
**key words:** prostate cancer, radical prostatectomy, radiotherapy, adjuvant radiotherapy, salvage radiotherapy

---

## Wprowadzenie

Szacuje się, że około 1/3 chorych po leczeniu operacyjnym (radykalnej prostatektomii, RP) odnotuje niepowodzenie biochemiczne w okresie 10-letniej obserwacji [1 - 3]. Wnioski z przeprowadzonych badań klinicznych w odniesieniu do RP wskazują na jeszcze wyższy odsetek niepowodzeń po leczeniu operacyjnym, który może wynosić nawet 50% w grupie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka progresji raka stercza.

Ryzyko niepowodzenia po RP jest istotne u chorych w przypadku obecności czynników ryzyka stwierdzonych w pooperacyjnym raporcie patomorfologicznym, takich jak dodatni margines pooperacyjny (R1), naciekanie pęcherzyków nasiennych (pT3b), naciekanie nowotworu poza granice gruczołu krokowego (pT3a) czy wysoka wartość w skali Gleasona, tj. 8-10 [4, 5].

W związku z tym, że po RP w grupie chorych, u których doszło do wznowy miejscowej, nie jest możliwe przeprowadzenie kolejnego leczenia operacyjnego, na przykład w celu poszerzenia zabiegu operacyjnego, jedyną efektywną metodą leczenia miejscowego jest pooperacyjna radioterapia (RT). W zależności od czasu podjęcia RT wyróżnia się dwie formy pooperacyjnej RT, to jest wczesną uzupełniającą RT oraz ratującą (wczesną i późną) RT.

## Wczesna uzupełniająca radioterapia pooperacyjna

Wczesna pooperacyjna (uzupełniająca) RT jest definiowana jako zastosowanie RT w przypadku braku nawrotu biochemicznego określanego na podstawie przyjętego poziomu PSA definiującego wznowę [6]. W związku z tym RT jest stosowana w sytuacji obecności czynników ryzyka nawrotu choroby do których zaliczamy obecność dodatniego marginesu chirurgicznego (R1), przejście nacieku poza obręb torebki gruczołu krokowego (pT3a), naciekanie pęcherzyków nasiennych (pT3b), Gleason 8-10 [7]. W odniesieniu do wczesnej pooperacyjnej RT dostępne są wyniki 4 randomizowanych badań klinicznych, w których porównano efektywność wczesnej uzupełniającej RT do braku RT lub wdrożenia RT, gdy u chorych doszło już do wznowy [8 - 11]. Wyniki tych badań wskazują jednoznacznie na to, że wczesna pooperacyjna RT jako metoda leczenia miejscowego poprawia istotnie kontrolę biochemiczną. Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie w jaki sposób poprawa kontroli biochemicznej przekłada się na poprawę przeżyć całkowitych i swoistych dla raka stercza.

Dotychczasowe wyniki wspomnianych badań klinicznych nie potwierdzają jednoznacznie poprawy przeżyć ogólnych czy swoistych dla raka prostaty, za wyjątkiem badania amerykańskiego (SWOG), w którym chorych obserwowano ponad 12 lat i dopiero po tym czasie obserwacji stwierdzono korelację zysku biochemicznego z wydłużonym czasem przeżycia. Prawdopodobnie dużym metodologicznym problemem, który istotnie uniemożliwia wykazanie zysku w przeżyciach całkowitych czy swoistych w sytuacji zastosowania rutynowej wczesnej RT jest fakt, że w ramieniu bez radioterapii część chorych jednak otrzymywało takie leczenie w przypadku zaistnienia wznowy biochemicznej.

Kolejną okolicznością, która choć ułatwia, to paradoksalnie komplikuje podjęcie decyzji o wczesnym wdrożeniu RT jest możliwość oznaczenia poziomu stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA). Antygen PSA należy do grupy najlepszych markerów nowotworowych charakteryzujących progresję nowotworu jaki znalazł zastosowanie w praktyce klinicznej. W związku z tym pojawiła się opcja postępowania, która z jednej strony daje zielone światło dla wczesnej uzupełniającej RT w przypadku obecności czynników ryzyka nawrotu (dodatni margines operacyjny i/lub przejście nacieku poza torebkę gruczołu krokowego i/lub obecność nacieku w pęcherzykach nasiennych). Z drugiej jednak strony ocena poziomu PSA pozwala odroczyć pooperacyjną RT do czasu, kiedy uznamy, że jest to w 100% konieczne, czyli podjęcia ratującej RT w przypadku braku jakichkolwiek wątpliwości co do progresji choroby. Należy jednak podkreślić, że grupa chorych po RP jest bardzo heterogenną z punktu widzenia ryzyka wystąpienia wznowy. Postępowanie polegające na tym, że u każdego chorego z obecnymi czynnikami ryzyka nawrotu stosuje się wczesną uzupełniającą RT stwarza sytuację, w której u około 50% chorych leczenie to będzie zastosowane niepotrzebnie (*overtreatment*), z tego względu, że nie dojdzie u nich do wznowy. Dlatego też bardzo ważnym byłoby wyodrębnienie chorych po RP, u których ryzyko wystąpienia wznowy biochemicznej jest bardzo wysokie i w związku z tym wdrożenie leczenia profilaktycznego (wczesnej pooperacyjnej radioterapii) będzie bardziej efektywne. Według szeregu badaczy chorymi, u których należy rozważyć wczesną RT nie czekając do potwierdzenia nawrotu biochemicznego są chorzy, których charakteryzuje wysoki stopień w skali Gleasona (8-10), pT3b.

Niemniej najwięcej zastrzeżeń dotyczących wczesnej pooperacyjnej RT dotyczy faktu, że takie leczenie jest przeprowadzane w całej populacji chorych po operacji z czynnikami ryzyka, a tylko u części z nich dojdzie do progresji choroby. W związku z tym pewna podgrupa chorych otrzymuje leczenie, które nie wnosi wartości dodanej, ale niestety jest związane z pewnym ryzykiem wystąpienia powikłań (wspomniane wyżej „*overtreatment*”). Z kolei postawa wyczekująca do czasu, kiedy pojawia się ewidentna wznowa kliniczna oceniana przez przekroczenie umownie przyjętego stężenia PSA grozi tym, że dojdzie do wystąpienia przerzutów odległych, a leczenie miejscowe, które mogło uratować chorego jest wówczas spóźnione. Wystąpienie wznowy biochemicznej po leczeniu operacyjnym jest zapowiedzią wznowy miejscowej i/lub przerzutu odległego, który jest już surogatem dla wystąpienia zgonu z powodu raka stercza.

Nadal nie jest jednoznacznie zdefiniowany poziom odcięcia PSA, po przekroczeniu którego bez żadnej wątpliwości można mówić o wznowie biochemicznej, a poniżej tego poziomu o braku choroby [12, 13]. Pomimo tego konieczne jest podjęcie decyzji, kiedy u chorego po RP stwierdza się wznowę biochemiczną, która w konsekwencji prowadzi do zagrożenia jego życia. W wielu wytycznych za wyznacznik wznowy biochemicznej przyjmuje się przekroczenie stężenia PSA wynoszącego 0,2ng/ml i potwierdzenie przekroczenia tego poziomu w kolejnym oznaczeniu. Jednak takie arbitralne traktowanie definicji niepowodzenia biochemicznego po RP w świetle nowoczesnej diagnostyki obrazowej wydaje się nie spełniać współczesnych wyzwań [14]. Mianowicie wprowadzenie do praktyki klinicznej znacznie dokładniejszych diagnostycznych metod obrazowych, tzw. next generation imaging, do których należy badanie PET z użyciem swoistego sterczowego antygenu błonowego (PSMA, prostate-specific membrane antigen) spowodowało konieczność zweryfikowania dotychczasowej definicji wznowy biochemicznej po RP. Między innymi wytyczne opracowane przez NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zalecają definiować wznowę biochemiczną w sytuacji, gdy dochodzi do wzrostu poziomu PSA w kolejnych oznaczeniach nawet, kiedy poziomy PSA są dużo niższe aniżeli poziom odcięcia 0,2 ng/ml [15]. Konwersja z wartości nieoznaczalnej PSA do poziomu oznaczalnego, który ulega wzrostowi, nawet jeżeli zachodzi to w niskich przedziałach wartości (poniżej poziomu 0,2 ng/ml), jest także

traktowana jako niepowodzenie biochemiczne po RP [16]. Również Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU, European Association of Urology) przyjęło, że konwersję z nieoznaczalnego do oznaczalnego poziomu PSA należy traktować jako wznowę biochemiczną, o ile u chorego występują czynniki ryzyka wznowy [17].

Drugim bardzo ważnym punktem procesu decyzyjnego u chorych po RP, u których już stwierdzono wznowę biochemiczną jest ustalenie miejsca, czyli źródła produkcji PSA. Konieczność jego określenia pojawia się w każdym przypadku stwierdzenia wznowy biochemicznej. Źródło produkcji PSA może stanowić nawrót miejscowy w łożu pooperacyjnej (łoża po RP +/- regionalny układ chłonny), izolowany przerzut odległy lub równocześnie oba ww. miejsca. Wyniki szeregu badań klinicznych wskazują, że najlepszą metodą pozwalającą zdefiniować miejsce patologicznej produkcji PSA jest badanie PET-PSMA. Według ostatnich zaleceń EAU badanie takie nie powinno być jednak wykonywane, gdy poziom PSA jest niższy od 0,2 ng/ml, a w przypadku badania PET-Cholina nawet przy poziomie PSA poniżej 1,0 ng/ml ze względu na małą przydatność diagnostyczną obu tych metod w przedziale niskiego poziomu PSA. Niemniej już w przypadku poziomu PSA wynoszącego 0,2 ng/ml można oczekiwać u około 30% chorych stwierdzenia przerzutów odległych w badaniu PET-PSMA [18 - 21].

Jednym z wyzwań z jakim można się zmierzyć w praktyce klinicznej jest stwierdzenie poziomu PSA około 0,1 ng/ml, który utrzymuje się w czasie 4-8 tygodni od leczenia operacyjnego. Wówczas taki poziom PSA przyjęło się traktować jako tzw. „przetrwale” PSA (ang. persitent PSA) [22]. Jest to bardzo zły czynnik prognostyczny i zwiastuje dynamiczną progresję choroby z przerzutami odległymi włącznie w sytuacji jednoczesnej obecności czynników ryzyka progresji raka stercza. Natomiast przy braku czynników ryzyka, taki poziom PSA może świadczyć o nienowotworowej przyczynie jego wystąpienia, jak na przykład pozostawienie nienowotworowego fragmentu gruczołu krokowego w łożu pooperacyjnej. W sytuacji, kiedy wystąpienie tzw. „persitent” PSA jest związane z procesem nowotworowym, wczesna ratująca RT może przyczynić się do poprawy rokowania u chorego.

W przypadku jednoznacznego potwierdzenia nawrotu biochemicznego powstaje pytanie: kiedy rozpocząć ratującą RT? Dostępne dane wskazują, że rozpoczęcie ratującej RT w przypadku bardzo niskiego poziomu PSA, czyli wcześniej, pozwala na uzyskanie większej korzyści z takiego leczenia. Między innymi Tendulkar i współpracownicy na podstawie analizy wyników leczenia 2460 chorych po RP, u których doszło do wznowy biochemicznej, wskazują, że przy zastosowaniu RT przed przekroczeniem poziomu PSA 0,2 ng/ml w porównaniu do poziomu w przedziale od 0,51 ng/ml do 1,0 ng/ml jej efektywność w okresie 5-letniej obserwacji wzrasta o prawie 20% [23]. W oczywisty sposób powyższe przekłada się na spadek ryzyka wystąpienia przerzutów odległych, np. w grupie chorych, u których zastosowano ratującą RT, gdy PSA nie przekroczyło wartości 0,2 ng/ml w porównaniu do grupy chorych z PSA > 2 ng/ml, ryzyko takie wyniosło odpowiednio 9% i 37%. Podobne wnioski można wyciągnąć z pracy Bartkowiaka i współautorów, którzy wskazują, że nawet przy niższych poziomach PSA (< 0,1 ng/ml) zastosowanie ratującej RT istotnie przekłada się na poprawę wyników leczenia [24, 25].

Wykazano, że ratująca RT powinna być zastosowana jak najwcześniej, ale pozostają pytania o wysokość dawki w RT, objętość tarczową, a także: czy kojarzyć ratującą RT z hormonoterapią?

Jeżeli chodzi o wysokość dawki RT, to przyjmuje się, że minimalna dawka powinna wynosić około 66 Gy. King i współautorzy wykazali ponadto, że podobnie jak w przypadku samodzielnej RT istnieje zależność dawka-efekt dla ratującej RT i według ich wyliczeń każdy dodatkowy Gy dawki ponad 66 Gy przekłada się na około 2% zysku w kontroli biochemicznej [26]. Oczywiście w przypadku stosowania wyższej dawki priorytetem jest utrzymanie bezpiecznych dawek tolerancji dla poszczególnych narządów krytycznych. W związku z tym, o ile istnieje taka możliwość, powinno się rozważyć bezpieczną eskalację dawki. Niemniej pierwsze wyniki opublikowanego badania randomizowanego 3 fazy SAKK 09/10 porównującego ratującą RT z zastosowaną dawką 64 Gy do prowadzonej z eskalacją dawki do 70 Gy wskazują na niskie ryzyko powikłań w obu ramionach badania, ale jednocześnie w okresie 5-letniej obserwacji nie wykazano istotnej poprawy przeżyć bez nawrotu biochemicznego w przypadku zastosowania wyższej dawki [27].



## Ratująca radioterapia

Ratująca RT jest stosowana w przypadku istotnego podejrzenia nawrotu raka stercza ograniczonego do łoża pooperacyjnej i/lub układu chłonnego miednicy po wykluczeniu choroby przerzutowej, co wyraża się obecnością oznaczalnego stężenia PSA po operacji, a zwłaszcza przekroczeniem jego wartości ponad 0,1 ng/ml w dwóch kolejnych badaniach lub wzroście stężenia PSA w kolejnych oznaczeniach. W ostatnim czasie pojawiły się wyniki z trzech randomizowanych badań klinicznych (RCTs, randomized controlled trials) porównujących wczesną uzupełniającą RT do wczesnej ratującej RT, które wskazują na przewagę tej ostatniej. Powyższa przewaga ratującej RT wynika z faktu występowania objawów ubocznych u istotnie mniejszej grupy chorych przy jednoczesnym zachowaniu tej samej efektywności w kontroli wznowy biochemicznej [28 - 30]. W przypadku obecności patologicznych czynników ryzyka po RP szacuje się, że ryzyko wystąpienia niepowodzenia biochemicznego wynosi około 50%, co oznacza, że u połowy chorych w okresie 5 lat od operacji nie ujawni się progresja biochemiczna, czyli mogą oni uniknąć działań niepożądanych wczesnej uzupełniającej RT. Ponadto z obserwacji pochodzących z RCTs można wysunąć wnioski, że zysk z uzupełniającej RT przekłada się na poprawę wyników u około 50% chorych poddanych RT. W związku z tym, że poziom PSA przed rozpoczęciem RT silnie koreluje z wynikami leczenia, odpowiednio wczesne rozpoczęcie ratującej RT jest krytyczne dla osiągnięcia jak najlepszych rezultatów terapii. Niemniej jeżeli stwierdzono bardzo agresywną postać raka (Gleason 8-10, pT3b) konieczne jest ustalenie czy w takim przypadku odraczanie RT do wystąpienia niepowodzenia biochemicznego jest optymalnym postępowaniem. Według zaleceń NCCN oraz EAU w takiej sytuacji należy wdrożyć wczesną uzupełniającą RT nie czekając na moment wystąpienia wznowy biochemicznej. Dotychczas przeprowadzono 3 randomizowane badania kliniczne odnoszące się do czasu wdrożenia RT po leczeniu operacyjnym, tj. wczesna RT vs. ratująca RT (Tabela 1.).

**Tabela 1.** Podsumowanie 3 randomizowanych badań klinicznych porównujących wczesną uzupełniającą RT do ratującej RT u chorych po radykalnej prostatektomii.

	<b>Radicals-RT</b>	<b>GETUG-AFU 17</b>	<b>Raves</b>
<b>Chorzy zrandomizowani</b>	Adjuvant: 697 Wczesna ratująca: 699	Adjuvant: 212 Wczesna ratująca: 212	Adjuvant: 166 Wczesna ratująca: 167
<b>Kryteria włączenia</b>	Jeden lub więcej z: - dodatni margines - pT3a, pT3b lub pT4 - lub Gleason 7-10	- pT3a, pT3b lub pT4a - dodatni margines	- pT2, pT3a lub pT3b i - albo dodatni margines - lub naciekanie pozatorebkowe
<b>Rozpoczęcie ratującej radioterapii</b>	PSA > 0,1 ng/ml i rosnące lub kolejne rosnące PSA gdy poziom poniżej 0,1 ng/ml	PSA ≥ 0.20 ng/ml i rosnące	PSA ≥ 0.20 ng/ml
<b>Czas rozpoczęcia ratującej radioterapii</b>	≤ 2 miesiące od nawrotu PSA	Jak najszybciej od nawrotu PSA i przed przekroczeniem PSA 1 ng/ml	≤ 4 miesiące od wzrostu PSA
<b>Uzupełniająca radioterapia</b>	≤ 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii	≤ 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii	≤ 6 miesięcy od radykalnej prostatektomii
<b>Hormonoterapia</b>	Chorzy mogli zdecydować się na drugą randomizację do hormonoterapii na okres 6 lub 24 miesięcy; uczestnicy, którzy nie zostali randomizowani mogli otrzymać terapię hormonalną poza protokołem	Tak wszyscy chorzy	Nie
<b>Główne punkty oceny</b>	Czas przeżycia wolny od odległych przerzutów	Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Czas przeżycia wolny od progresji biochemicznej

<b>Nietrzymanie moczu</b>	Nietrzymanie moczu gorsze po 1 roku u chorych z grupy radioterapii uzupełniającej (średni wynik 4.8 vs. 4.0; p = 0.0023)	Adjuvant: 116/212 (55%) Wczesna ratująca: 35/212 (17%)	Brak danych
<b>Inne powikłania urologiczne</b>	Zwężenie cewki moczowej: stopień 3-4 w ciągu 2 lat u 6% w grupie radioterapii adjuwantowej w porównaniu do 4% w grupie radioterapii ratunkowej	- Zatrzymanie moczu: Adjuvant: 6/212 (3%) Wczesna ratująca: 5/212 (2%) - Zaburzenie mikcji Adjuvant: 2/212 (1%) Wczesna ratująca: 0	≥ stopień 2 toksyczności moczowo-płciowej (CTCAE) Radioterapia ratunkowa (90/167 (54%)) Adjuvant (116/166 (70%)) lub mieszany 0.34, (95% CI 0.17-0.68; p = 0.0022)

Na podstawie powyższych badań klinicznych została opublikowana metaanaliza ARTISTIC [31], której wyniki wskazują na to, że wdrożenie RT jako formy leczenia uzupełniającego przy braku oznak klinicznych wznowy biochemicznej nie przekłada się na poprawę kontroli biochemicznej. Ponadto takie leczenie może skutkować wystąpieniem objawów ubocznych u chorych poddanych RT. Z tego względu każdorazowo należy dokonać oceny zysków i strat oraz poznać także preferencje chorego odnośnie sposobu leczenia. Należy jednak podkreślić, że wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących strategię wczesnej uzupełniającej RT do ratującej RT dotyczą jedynie kontroli biochemicznej i w związku z tym nie możemy jednoznacznie stwierdzić jak powyższe strategie leczenia przekładają się na czas przeżycia swoistego dla raka prostaty i przeżycia całkowitego. Niestety dotychczas przeprowadzone badania kliniczne odnoszące się do pooperacyjnej RT posiadają szereg wad metodologicznych, takich jak ocena wyników oparta jedynie o wyniki kontroli biochemicznej, a dalej różnice w technikach RT, dawkach RT i relatywnie krótkie czasy obserwacji po zakończonej RT.

Niemniej reasumując wszystkie aktualnie dostępne wyniki badań klinicznych możemy stwierdzić, że im wcześniej zostanie rozpoczęta RT po RP w przypadku stwierdzenia progresji choroby w odniesieniu do poziomu PSA, tym wyższa będzie oczekiwana jej efektywność. Wyróżniono następujące formy ratującej RT: **bardzo wczesną ratującą** RT (PSA < 0.2 ng/ml), **wczesną ratującą** RT (PSA 0,2 ng/ml – 0,5 ng/ml) i **późną ratującą** RT (0,5 ng/ml – 1 ng/ml). W przypadku wystąpienia takich czynników ryzyka jak Gleason 8-10 i pT3-4 rozpoczęcie RT powinno być rozważane jak najwcześniej, czyli powinno przyjąć formę typowej uzupełniającej RT jako leczenia u chorych bez wznowy biochemicznej lub po rozmowie z chorym jako bardzo wczesnej ratującej RT, gdy poziom PSA znajduje się w przedziale od 0,05 ng/ml do 0,2 ng/ml.

### Miejsce hormonoterapii w radioterapii ratującej

Kolejną nierozstrzygniętą kwestią związaną z ratującą RT jest optymalny sposób kojarzenia RT z deprivacją androgenową u chorych po RP. W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka stercza standardem leczenia w grupie chorych obarczonych zwiększonym ryzykiem niepowodzenia jest kojarzenie obu tych form terapii, jednak w przypadku pooperacyjnej RT sytuacja jest bardziej skomplikowana. W związku z tym pojawia się pytanie czy również skojarzenie obu metod leczenia w odniesieniu do ratującej RT może przynieść korzyść dla chorego. Wyniki badania klinicznego 3. fazy RTOG 9601, gdzie mediana czasu obserwacji wynosiła 13 lat, wskazują, że zastosowanie przez okres 2 lat jedynie terapii antyandrogenowej (bikalutamid) przełożyło się na 5% poprawę 5-letnich przeżyć całkowitych w stosunku do samodzielnej ratującej RT [32]. Nadal jednak nie ma jednoznacznych danych wskazujących na konieczność stosowania leczenia skojarzonego w każdym przypadku ratującej RT oraz na czas jego trwania. Należy zaznaczyć, że wyniki badania RTOG 9601 dotyczą całej grupy chorych w której zastosowano ratującą RT. W związku z tym nadal aktualne jest pytanie, czy można precyzyjniej wskazać podgrupę chorych, w której takie skojarzone leczenie przyniesie ewidentną korzyść, a w której terapię hormonalną można pominąć biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia powikłań

HT. Między innymi Fossati N. i współpracownicy na podstawie analizy wyników leczenia z zastosowaniem ratującej RT w grupie 1264 chorych po RP wykazali, że w przypadku współistnienia przynajmniej jednego z takich czynników, jak pT3b, GS powyżej 7 i stężenie PSA powyżej 0,5 ng/ml, leczenie skojarzone w istotny sposób poprawia wyniki [33]. Ogólnie, korzyść ze skojarzenia HT i RT dotyczy całej grupy chorych, jednak największa jest w przypadku obecności większej liczby czynników ryzyka oraz u młodszych chorych z mniejszą liczbą schorzeń współistniejących. W związku z tym wydaje się, że w grupie chorych bez czynników ryzyka można z takiego leczenia zrezygnować.

Kolejnym problemem jest określenie czasu trwania terapii hormonalnej. Pewną wskazówkę stanowią wyniki badań klinicznych: RTOG 9601 (2 lata bikalutamid), GETUG 16 (6 miesięcy, analog LHRH) i RTOG 0534–SPPORT (6 miesięcy, analog LHRH) [34 - 36]. Dodatkowo wyniki badania RTOG 0534 (SPPORT) wskazują na możliwość uzyskania korzyści w przypadku zastosowania napromieniania układu chłonnego miednicy w połączeniu z 6-miesięczną HT.

Zapewne wiele wniosków dostarczy badanie kliniczne RADICALS-HD (2840 chorych), w którym zastosowano ratującą RT z HT (LHRH) przez 0, 6 i 24 miesiące.

Pewne wskazówki odnośnie stosowania ADT w skojarzeniu z ratującą RT pochodzą z analizy dokonanej w 2018 roku przez Sparta i współpracowników [37], według którego chorych należy podzielić na 3 grupy i tylko grupa niskiego ryzyka prawdopodobnie nie uzyska korzyści klinicznej ze skojarzenia RT z HT. Natomiast grupa pośredniego ryzyka, w przypadku obecności dwóch czynników ryzyka (wznowa biochemiczna > 18 mies., PSA 0,6–1 ng/ml, pT2-3a pNo, skala Gleasona 7, czas podwojenia PSA 6–12 mies., ujemny margines), powinna otrzymać 6-miesięczną HT, a grupa wysokiego ryzyka (PSA ≥ 1 ng/ml, czas podwojenia PSA < 6 mies., skala Gleasona 8–10, pT3b, dodatni margines, wznowa biochemiczna < 18 mies.) przy współistnieniu dwóch czynników ryzyka – nawet długotrwałą HT przez okres około 24 miesięcy.

## Podsumowanie

Ratująca RT jest jedyną metodą leczenia, która może doprowadzić do wyleczenia chorego po RP, u którego doszło do niepowodzenia biochemicznego (PSA) bez obecności przerzutów odległych. Należy pamiętać, że szansa wyleczenia znacząco rośnie, kiedy ratującą RT zastosuje się jak najwcześniej, tj. w momencie potwierdzenia niepowodzenia po leczeniu operacyjnym. Kliniczną reprezentacją niepowodzenia po leczeniu operacyjnym stanowi wzrost poziomu PSA w kolejnych pomiarach, pomimo tego, że poziom PSA może być poniżej 0,2 ng/ml. Podkreślenia wymaga rola nowoczesnej diagnostyki obrazowej, w szczególności badania PET z zastosowaniem PSMA [38].

Wszystkie towarzystwa naukowe reprezentujące urologów, onkologów, radioterapeutów i onkologów klinicznych wskazują na to, aby choremu przed leczeniem operacyjnym przekazać informację, że w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka progresji raka stercza co drugi chory może wymagać ratującej RT, a leczenie operacyjne może być pierwszym, ale nie jedynym etapem leczenia.

## Bibliografia

- [1] Chun F.K., Graefen M., Zacharias M. et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy- long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 273–280.
- [2] Bianco F.J. Jr., Scardino P.T., Eastham J.A. Radical prostatectomy. Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function („trifecta”). *Urology* 2005; 66: 83.
- [3] Han M., Partin AW., Pound CR. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15 year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28:555-65.
- [4] Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 715–717.
- [5] Pound CR., Partin AW., Eisenberger MA. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591-7.
- [6] Lee H.M., Solan M.J., Lupinacci P. et al. Long-term outcome of patients with prostate cancer and

- pathologic seminal vesicle invasion (PT3B): effect of adjuvant radiotherapy. *Urology* 2004; 64: 84–89.
- [7] Thompson IM., Tangen CM., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3NoM cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2008; 181:956-62.
- [8] Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578.
- [9] Wiegel T., Bottke D., Steiner U. et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–2930.
- [10] Thompson I.M. Jr., Tangen C.M., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329–2335.
- [11] Hackman G., Taari K., Tammela TL. et al. Randomised trial of adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy versus radical prostatectomy alone in prostate cancer patients with positive margins or extracapsular extension. *Eur Urol* 2019; 76:586-95.
- [12] Rogers CG., Khan MA., Miller MC. et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004; 101:2549-56.
- [13] Fossati N., Karnes RJ., Colicchia M. et al. Impact of early salvage radiation therapy in patients with persistently elevated or rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2018; 73:436-44.
- [14] Fossati N., Karnes RJ., Cozzarini C. et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016 69:728-33.
- [15] [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- [16] Farolfi A., Ceci F., Castellucci P. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46:11-9.
- [17] [www.eua.org](http://www.eua.org)
- [18] Fendler WP., Calais J., Eiber M. et al. Assessment of 68 Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5:856.
- [19] Morris MJ., Rowe SP., Gorin MA. et al. Diagnostic performance of 18 F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR Phase 3, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2021.
- [20] Ceci F., Bianchi L., Borghesi M. et al. Prediction nomogram for 68Ga-PSMA-11 PET/CT in different clinical settings of PSA failure after radical treatment for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47:136-46.
- [21] Evangelista L., Zattoni F., Cassarino G. et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 48:859-73.
- [22] Preisser F., Chun FKH., Pompe RS. et al. Persistent prostate-specific antigen after radical prostatectomy and its impact on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2019; 18:e874.
- [23] Tendulkar DR., Agrawal S., Gao T. et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy *J Clin Oncol* 2016 34(30): 3648-3654.
- [24] Bartkowiak D., Bottke D., Thamm R. et al. The PSA-response to salvage radiotherapy after radical prostatectomy correlates with freedom from progression and overall survival *Radiother Oncol* 2016 118(1):131-5.
- [25] Bartkowiak D., Thamm R., Siegmann A. et al. Lead-time bias does not falsify the efficacy of early salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer *Radiother Oncol* 2021 154:255-259.
- [26] King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:104-11.
- [27] Ghadjar P., Hayoz S., Bernhard J. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial *Clinical Trial Eur Urol.* 2021 Sep;80(3):306-315.
- [28] Parker CC., Clarke NW., Cook AD. et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-



- RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396:1413-21.
- [29] Kneebone A., Fraser-Browne C., Duchesne GM. et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:1331-40.
- [30] Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I. et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:1341-52.
- [31] Vale C.L., Fisher D., Kneebone A. et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020; 396:1422-31.
- [32] Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R. et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 417–428.
- [33] Fossati N., Robesti D., Karnes R. J. et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institution Study.
- [34] Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R. et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Eng J Med* 2017; 376: 417–428.
- [35] Carrrie C., Magné N., Burbán-Provost P. et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer. (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1740-9.
- [36] Pollack A., Karrison T.G., Balogh A.G. et al. Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiation Therapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102:1605.
- [37] Spratt D.E., Dess R.T., Zumsteg Z.S. et al. A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2018; 73: 156–165.
- [38] Gonzalez-Moya A., Supiot S., Seegers V. et al. Mapping of Recurrence Sites Following Adjuvant or Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer Patients. *Front Oncol* 2021; 11:787347.