

Onkologické výsledky radikální retropubické prostatektomie provedené na Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové

MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.¹, doc. MUDr. Petr Morávek, CSc.¹, MUDr. Pavel Navrátil, CSc.¹, MUDr. Abdulbasset Hafuda¹, MUDr. Petr Prošvic¹, MUDr. Miroslav Louda, Ph.D.¹, MUDr. Josef Košina¹, doc. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.², MUDr. Jana Šefrová², MUDr. Jan Jansa², Jaroslav Pacovský, Ph.D.¹

¹Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

²Klinika onkologie a Radiologická a onkologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Radikální retropubická prostatektomie je zlatým standardem v operační léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty a v individuálních případech také u pacientů s lokálně ohraničeným karcinomem prostaty. Autoři retrospektivně hodnotí onkologické výsledky souboru 489 pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii v období od roku 1998 do 2009. Celkové karcinom-specifické a biochemicky negativní přežívání bylo 99 %; 99,5 % a 71 %. U 99 pacientů byl popsán pozitivní chirurgický okraj a u 119 pacientů byl zaznamenán biochemický relaps. Devatenáct pacientů podstoupilo adjuvantní radioterapii pro infiltraci semenných váčků nebo pro pozitivní chirurgický okraj. Léčba biochemického relapsu byla u 101 pacientů záchrannou radioterapií a u 18 pacientů androgen-deprivační terapií. Radikální prostatektomie byla velmi účinná metoda chirurgické léčby lokálně ohraničeného karcinomu a u části pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty. Biochemický relaps byl účinně léčen záchrannou radioterapií nebo hormonální léčbou.

Klíčová slova: karcinom prostaty, radikální retropubická prostatektomie, biochemický relaps.

Oncologic results of radical retropubic prostatectomy out on Urology Department of University Hospital Hradec Králové

Radical retropubic prostatectomy (RRP) is the golden standard in a management of a localized prostate cancer. In individual cases RRP is suitable for the locally advanced prostate cancer. The authors performed the retrospective study aimed at oncologic outcomes from 489 patients who underwent RRP in period 1998–2009. The overall, cancer-specific and PSA relaps-free was 99 %; 99.5 % and 71 %. Ninety-nine patients had positive surgical margin and 119 had biochemical relapse. Moreover 19 patients underwent adjuvant radiotherapy for seminal vesicles infiltration or positive surgical margin. The management of biochemical relaps was in 101 patients by salvage radiotherapy and in 18 patients by androgen-deprivation therapy. The RRP is the high effective method of a surgical treatment of localized and in part of patients with locally advanced prostate cancer. The salvage radiotherapy or androgen-deprivation treatment is effective treatment of the biochemical relapse.

Key words: prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, biochemical relapse.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(6): 329–331

Úvod

Radikální retropubická prostatektomie (RRP) představuje základní chirurgickou metodu v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty (KP). První RRP provedl a popsal v roce 1947 Millin (1). Největší podíl na rozšíření tohoto postupu a snížení rizik pooperačních komplikací měli Walsh a Donker, kteří popsali princip nervy-šetřící RRP (2). První radikální prostatektomie byla provedena perineálním přístupem v roce 1904 Youngem (3). Do šedesátých let minulého století byla radikální perineální prostatektomie (RPP) nejčastějším typem operace pro karcinom prostaty. Možnost provádět pánevní lymfadenektomii současně s prostatektomií a nervy-šetřící postup vedl k tomu, že je od sedmdesátých let RRP nejčastější otevřený operační postup (4). Cílem radikální prostatektomie je dobrý onko-

logický výsledek a dlouhodobé přežívání bez recidivy karcinomu s minimem nežádoucích účinků. Z onkologického hlediska je negativním prognostickým faktorem přítomnost pozitivních chirurgických okrajů (PSM). Výsledek RRP lze hodnotit pomocí celkového, karcinom-specifického a biochemicky negativního přežívání. Cílem této práce byla retrospektivní studie hodnotící dlouhodobé onkologické výsledky RRP provedené v jednom centru.

Soubor a metoda

Na Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové bylo provedeno 489 otevřených RRP v období od ledna 1998 do prosince 2009. Do roku 2008 byla všem pacientům provedena pánevní lymfadenektomie, v letech 2008–2009 byla provedena pouze u rizika postižení uzlin nad

10 % dle Partinova nomogramu (5, 6). K prostatektomii byli indikováni všichni pacienti s lokalizovaným (cT1–2) KP a pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (cT3a). Všem pacientům stadia cT3a byla také nabídnuta radioterapie (RT) a byli plně poučeni o větším riziku recidivy s nutností další onkologické léčby. Nervy-šetřící prostatektomie byla provedena pacientům s lokalizovaným karcinomem prostaty, s PSA < 10 a Gleasonovým skórem (GS) < 8. Pacienti byli dlouhodobě sledováni první rok po operaci každé 3 měsíce a dále každých 6 až 12 měsíců. Biochemický relaps byl definován jako 3 po sobě následující elevace PSA větší než 0,2 ng/ml do roku 2007 a od roku 2007 jako pouze 2 po sobě následující elevace nad 0,2 ng/ml. Pokud byli pacienti indikováni k radioterapii, tak jim byla provedena technikou IMRT (intensity-modulated

Tabulka 1. Demografické a onkologické předoperační parametry

Parametr	Výsledek
Věk	64
Medián PSA	9,8
Medián GS	6
Počet T1–2 KP	372
Počet T3a KP	117

Tabulka 2. Pooperační onkologické výsledky

Parametr	Počet pacientů
Přítomnost PSM	99 (21 %)
Biochemický relaps	119 (25 %)
Adjuvantní RT	19 (4 %)
Záchranná RT	101 (21 %)
Hormonální léčba	18 (4 %)
Medián doby do biochemického relapsu	27 měsíců

radiotherapy) v dávce 70–81 Gy. Pokud pacienti nemohli být ozařováni nebo radioterapii odmítl, pak byla nasazena androgen-deprivační léčba. Pacienti s nálezem PSM byli do roku 2007 sledováni a následně byli aktivně léčeni pouze při biochemickém relapsu. Od roku 2008 byla přítomnost PSM indikací k adjuvantní radioterapii. Pacienti s nálezem infiltrace semenných váčků byli indikováni k adjuvantní radioterapii. Pacientům s nálezem infiltrace spádových uzlin byla provedena radioterapie a nasazena trvalá hormonální léčba. U sledovaného souboru byla hodnocena incidence PSM, biochemického relapsu a efektivita následné onkologické léčby. Dále bylo hodnoceno celkové, karcinom-specifické a biochemicky negativní přežívání.

Výsledky

Medián doby sledování byl 62 (124–129) měsíců. Tabulka 1 přináší základní demografické a onkologické parametry sledovaného souboru. Průměrný věk sledovaného souboru byl 64 (52–78) let. Jednalo se o 372 (75 %) pacientů s pT1–2 a 117 (25 %) pacientů s pT3 stadiem. PSM byl zaznamenán u 99 (21 %) pacientů. Biochemický relaps byl zaznamenán u 113 (24 %) pacientů. Adjuvantní radioterapii podstoupilo 19 (4 %) pacientů. Podrobné onkologické výsledky přináší tabulka 2 a výsledky následné onkologické léčby tabulka 3. Androgen-deprivační léčba byla u 19 pacientů s biochemickým relapsem, u 17 nesteroidním antiandrogenem a po jednom LHRH analogem a orchiektomií. U 6 pacientů byla podávána jako intermitentní-androgenní blokáda.

Přežívání pacientů uvádí tabulka 4. Čtyři pacienti zemřeli v přímé souvislosti s metastatic-

Tabulka 3. Onkologické výsledky adjuvantní RT a léčby biochemického relapsu

	Adjuvantní RT	Záchranná RT	ADT
Celkem pacientů	19	101	18
Remise	15 (79 %)	76 (76 %)	14 (77 %)
Relaps	4 (21 %)	25 (25 %)	4 (23 %)
Medián doby do druhého relapsu	36 měsíců	33 měsíců	34 měsíců

Tabulka 4. Přežívání pacientů po RRP

Přežívání	%
Celkové	99 %
Karcinom specifické	99,5 %
Biochemicky negativní	71 %

kým karcinomem prostaty a dva pacienti zemřeli na nemoc kardiovaskulárního aparátu. Jeden pacient zemřel půl roku po RP na rozsáhlý infarkt myokardu a jeden pacient v pooperačním průběhu na srdeční selhání při nediagnostikované chlopenní vadě. U dalších 2 pacientů došlo k metastazování do skeletu a tito pacienti byli léčeni chemoterapií a parenterálními bisfosfonáty.

Diskuze

Otevřená RRP představuje zlatý standard v léčbě lokálně ohraničeného karcinomu prostaty. Je také indikována u části pacientů s lokálně pokročilým (cT3a) karcinomem prostaty. Všichni pacienti musí mít předpokládané přežívání > 10 let. Výsledky této retrospektivní studie poskytují důležitou zpětnou vazbu pro urologa i budoucí pacienty, kteří hledají nejúčinnější metodu léčby. Důležitým prognostickým faktorem je nález PSM v histologickém nálezu po operaci. Pokud se vyskytuje, je zvýšené riziko biochemického relapsu. Podle recentních nálezů randomizovaných klinických studií srovnávající adjuvantní radioterapii se sledováním spojeným s případnou záchrannou radioterapií se ukazuje, že adjuvantní radioterapie u nálezu PSM po radikální prostatektomii dosahuje lepších výsledků (7–12). To bylo důvodem změny naší strategie. Do konce roku 2007 byl praktikován postup „wait and see“ a při biochemickém relapsu záchranná radioterapie. Od roku 2008 byli pacienti s nálezem PSM indikováni k adjuvantní radioterapii. Na druhou stranu byly také publikovány retrospektivní studie, které prokázaly dlouhodobě dobré výsledky s postupem „wait and see“ a při biochemickém relapsu indikovat záchrannou radioterapii (13, 14). Další randomizované studie srovnávající adjuvantní a záchrannou radioterapii přinesou nová upřesnění v doporučených postupech u nálezu PSM.

Biochemický relaps je prvním příznakem recidivy karcinomu prostaty. V průběhu posledního desetiletí se měnila jeho definice. Jako re-

centní doporučení se udává elevace PSA nad 0,2 ve dvou následujících vzorcích (15). Předpokládá se, že se jedná o lokální recidivu v místě po provedené prostatektomii. Je pouze obtížné zobrazovacími metodami nebo biopticky tuto recidivu prokázat. Dobré výsledky radioterapie lůžka prostaty prokázaly oprávněnost teorie lokální recidivy, a proto nejsou pokusy o bioptické prokázání přítomnosti lokální recidivy nutné. Léčba biochemického relapsu může záchrannou radioterapií nebo androgen-deprivační léčbou. Radioterapie se považuje za kurativní léčebnou metodu, která navíc není spojená s vedlejšími účinky dlouhodobé hormonální léčby. Zkušenosti z našeho souboru prokázaly vysokou účinnost záchranné radioterapie. Podle publikovaných závěrů je podmínkou dobrého účinku radioterapie nízká hodnota PSA před zahájením radioterapie. Ta by měla být menší než 1,5 ng/ml nebo ještě lépe menší než 1 ng/ml (16). Dobrých výsledků záchranné radioterapie bylo dosaženo, pokud byl čas do zdvojení PSA (PSA doubling time) delší než 12 měsíců (17). Hormonální léčba při biochemickém relapsu není sice považována jako kurativní, ale podle našich výsledků dosahovala srovnatelné účinnosti jako záchranná radioterapie. Wirth, et al. popsali podobné dobré výsledky hormonální léčby při biochemickém relapsu (18). Před nasazením dlouhodobé androgen-deprivační léčby je nutné mít na paměti riziko mnoha vedlejších účinků.

Bylo dosaženo velmi dobrého celkového a karcinom-specifického přežití, srovnatelného s publikovanými studiemi. Podobně přežití bez biochemické recidivy bylo dosaženo u více než 71 % pacientů.

Od konce devadesátých let minulého století se v chirurgické léčbě začínají prosazovat minimálněinvasivní endoskopické metody. Alternativou RRP je laparoskopická nebo roboticky-asistovaná radikální prostatektomie. Při hodnocení onkologických výsledků jsou známá pouze předběžná data. Je to dáno nedávným zavedením těchto metod do klinické praxe. Laparoskopická radikální prostatektomie (LRP), která se provádí zejména v Evropských centrech, je spojena s relativně delší dobou do zvládnutí („learning curve“). Roboticky asistovaná radikální prostatek-

tomie (RARP), která je populární zejména v USA, ale také v mnoha evropských centrech, má kratší dobu do zvládnutí. Cena RARP je ovšem vyšší než u LRP (19). Při porovnání výskytu PSM nebylo zjištěno signifikantních rozdílů mezi všemi operačními přístupy (20).

Největším limitem této práce je retrospektivní charakter a změna přístupu k nálezům PSM u sledovaného nálezu. Tato změna byla učiněna po dohodě s lékaři radiologické kliniky, kde byla prováděna radioterapie. Tato změna respektovala změnu doporučených postupů na základě dlouhodobých výsledků klinických studií (7–12).

Závěr

RRP je vysoce účinná operační léčebná metoda, která dosahuje výborných onkologických výsledků. Je plně indikovaná u lokálně ohraničeného karcinomu a u vybraných pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty. Podle našich dat bylo celkové přežívání větší než 99% a více než 70% dosáhlo dlouhodobé biochemicky-negativní remise. Záchraná radioterapie nebo androgen-deprivační léčba se ukázala jako účinná v léčbě biochemického relapsu.

Literatura

1. Millin T. Retropubic Urinary Surgery. London: Livingstone, 1947.
2. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982; 128: 492–497.
3. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. Johns Hopkins Hosp Bull. 1905; 16: 315–321.
4. Gillitzer R, Thüroff JW. Relative advantages and disadvantages of radical perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. Crit Rev Oncol Hematol. 2002; 43(2): 167–190.
5. Han M, Partin AW. Nomograms for clinically localized prostate cancer. Part I: radical prostatectomy. Semin Urol Oncol. 2002; 20(2): 123–130.
6. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007; 69(6): 1095–1101.
7. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 2007; 25: 4178–4186.
8. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M. Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy (EORTC trial 22911): A randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 572–578.
9. Bolla M, van Poppel H, Collette L. Preliminary results for EORTC trial 22911: radical prostatectomy followed by postoperative radiotherapy in prostate cancers with a high risk of progression. Cancer Radiother 2007; 11: 363–369.
10. Thompson I, Tangen C, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized Clinical Trial. JAMA 2006; 296: 2329–2335.
11. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol 2007; 25: 2225–2229.
12. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegman A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K: Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus “wait and see” (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96–02/AUO AP 09/95). J Clin Oncol 2009; 27: 2924–2930.
13. Hagan M, Zlotecki R, Medina C, Tercilla O, Rivera I, Wajzman Z. Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for postprostatectomy radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 329–340.
14. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, Allen PK, Lee AK, Tucker SL, Pisters L, Babaian RJ, Kuban D. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 134–140.
15. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 2008; 53(1): 68–80.
16. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, Collie AC, Ferrigni RG, Myers RP, Prussak KA, Heckman MG, Crook JE, Parker AS, Igel TC. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. J Urol 2006; 176: 985–990.
17. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Blute ML. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognostic factor of outcome following salvage radiotherapy. J Urol 2004; 172: 2244–2248.
18. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Adjuvant hormonal treatment – the bicalutamide early prostate cancer program. Front Radiat Ther Oncol. 2008; 41: 39–48.
19. Bolenz C, Gupta A, Hotze T, Ho R, Cadeddu JA, Roehrborn CG, Lotan Y. Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol. 2010; 57(3): 453–458.
20. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol. 2009; 55(5): 1037–1063.

Článek přijat redakcí: 23. 8. 2010

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2010

MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
brodak@fnhk.cz

