

Rak gruczołu krokowego jest coraz częściej rozpoznawaną chorobą nowotworową. W Polsce stanowi trzecią, co do częstości, przyczynę zgonów w chorobach nowotworowych (5 proc.). Czynniki ryzyka to przede wszystkim: podeszły wiek chorego, rodzinne występowanie choroby i rasa czarna. Początkowo bezobjawowy przebieg utrudnia wczesną diagnozę. W rozpoznawaniu choroby najważniejsze są: badanie gruczołu palcem przez odbytnicę, oznaczenie poziomów swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy, ultrasonografia przezodbytnicza oraz celowana biopsja stercza. Wśród czynników rokowniczych najistotniejsze są: stopień miejscowego zaawansowania nowotworu, stopień zróżnicowania histologicznego oraz poziom PSA. Określenie czynników prognostycznych umożliwia ocenę stanu chorego i zaplanowanie odpowiedniej terapii. U chorych z oczekiwany 10-letnim okresem przeżycia i tylko w przypadku raka ograniczonego do narządu, istnieje możliwość wdrożenia leczenia radykalnego. Leczenie radykalne obejmuje całkowite usunięcie gruczołu krokowego metodami chirurgicznymi i napromienianie. Choroba zaawansowana może być leczona jedynie paliatywnie, z reguły za pomocą manipulacji hormonalnej. W każdym przypadku planowanego leczenia należy wybrać metodę najodpowiedniejszą dla w pełni poinformowanego chorego.

**Słowa kluczowe:** stercz, rak stercza, czynniki rokownicze, diagnostyka, rozpoznawanie, leczenie.

# Rak stercza

## Prostate carcinoma

Roland Dadej, Piotr Cieśliński, Zbigniew Kwias

Katedra i Klinika Urologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### ETIOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

#### Omówienie

W krajach wysoko rozwiniętych rak gruczołu krokowego jest obecnie jednym z najczęściej stwierdzanych nowotworów złośliwych w populacji męskiej i w najbliższej przyszłości prawdopodobnie stanie się główną przyczyną zgonów nowotworowych. Szacuje się, iż ryzyko wystąpienia tego nowotworu u mężczyzny na przestrzeni życia wynosi ok. 30 proc. Według danych amerykańskich współczynnik zachorowalności na raka stercza u mężczyzn poniżej 50. roku życia wynosi 20 i stale rośnie wraz z wiekiem, tak aby po 70. roku życia osiągnąć 90. W Polsce zachorowalność jest nieco mniejsza, w 1996 roku stanowił on statystycznie 5,4 proc. wszystkich nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn, na 3 miejscu po raku płuca (29,5 proc.) i raku żołądka (8,7 proc.); jest przyczyną ok. 5 proc. wszystkich zgonów nowotworowych.

Etiologia raka stercza mimo wielu badań jest nadal mało znana, choć zostało już stwierdzone jego rodzinne występowanie. Istotne w powstawaniu raka stercza jest również stężenie testosteronu. Stwierdza się ostatnio, że wysokie stężenia testosteronu oraz IGF-1 w surowicy, sięgające górnej granicy normy powoduje 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka stercza. Zależność ta nie dotyczy jednak aktywnego biologicznie metabolitu testosteronu – (DHT) dihydrotestosteronu. Do czynników ryzyka, których wpływ może mieć znaczenie dla powstania i rozwoju raka gruczołu krokowego zalicza się:

- ▀ czynniki genetyczne (zwiększone ryzyko zachorowania u mężczyzn, u których stwierdzono rodzinne występowanie raka stercza),
- ▀ mutacje genów mających wpływ supresorowy na rozwój nowotworów (np. genu p53),
- ▀ rasę czarną (obserwuje się 2-krotnie większą częstość występowania raka stercza u Murzynów w USA niż u Amerykanów rasy białej),
- ▀ dietę (sugeruje się, że dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe wyraźnie zwiększa ryzyko zachorowania, natomiast zwiększone spożycie niektórych składników pokarmowych, np. soi i ryżu zmniejsza zagrożenie tym nowotworem – dlate-

go wskaźnik umieralności jest najniższy w Japonii i Chinach),

- ▀ wpływ kancerogennych toksyn i metali ciężkich,
- ▀ zakażenie wirusowe, mogące leżeć u podłoża anaplazji komórek gruczołowych stercza.

#### Historia naturalna i symptomatologia

Chorobowość, zachorowalność i śmiertelność w raku stercza związana jest z wiekiem. Praktycznie nie stwierdza się raka u mężczyzn poniżej 30. roku życia, a pomiędzy 30. a 40. rokiem życia zdarza się on wyjątkowo. Rak stercza rozpoznawany w młodszym wieku zazwyczaj jest bardziej agresywny, cechuje się gwałtowniejszym przebiegiem i gorszym rokowaniem. Częstość występowania raka wzrasta wyraźnie po 50. roku życia, po 80. roku życia stwierdza się go niemalże w 80 proc. przypadków. Występowanie w starszym wieku i długi rozwój choroby sprawiają, że przypadkowo wykryty rak stercza jest przyczyną śmierci jedynie u ok. 5 proc. chorych. Taki przebieg schorzenia powoduje, iż u wielu mężczyzn zostaje ono rozpoznane dopiero w badaniach autopsyjnych u zmarłych z innych przyczyn. Istotne jest również, iż tylko 1 na 11 wykrytych histologicznie nowotworów rozwinię do postaci wymagającej leczenia (postaci klinicznej).

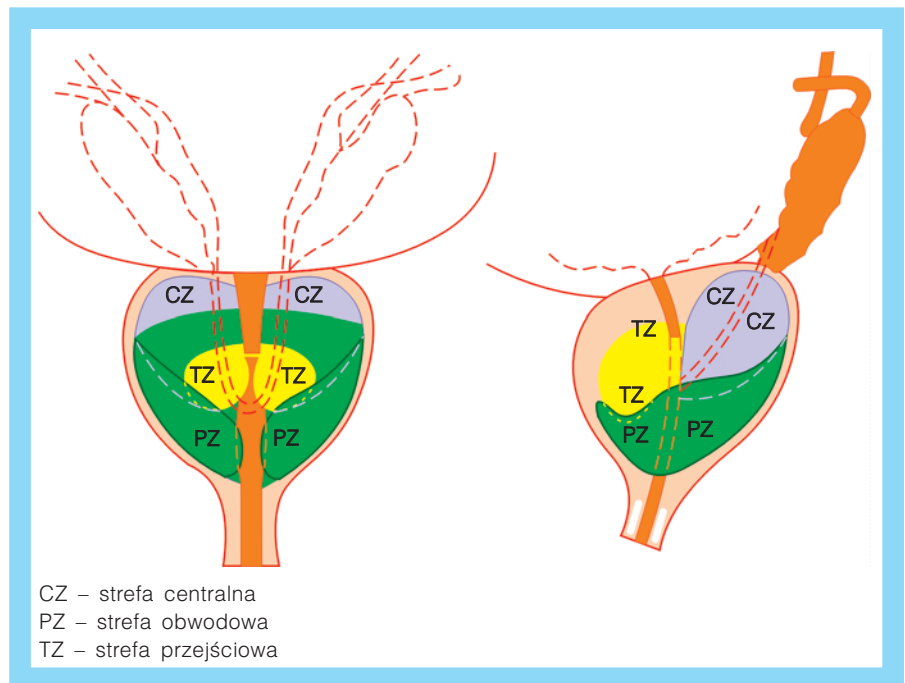
W utkaniu histologicznym najczęściej rozpoznaje się gruczolakoraka (*adenocarcinoma*), podczas gdy utkania innego typu (pierwotny rak przejściowokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak anaplastyczny, mięsak) spotykane są wyjątkowo.

Zwykle gruczolakorak rozwija się w strefie obwodowej stercza (75 proc.), w 20 proc. w strefie przejściowej i w 5 proc. w strefie centralnej.

W fazie indukcji (może trwać do 30 lat) przebieg jest bezobjawowy. W fazie *in situ* (5–10 lat) i w fazie inwazji (zwykle od roku do 5 lat), wraz z wzrostem masy guza, pojawiają się dolegliwości i objawy przeszkody podpęcherzowej. Miejscowemu rozrostowi guza mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – *lower urinary tract symptoms*) w postaci utrudnienia mikcji i/lub podrażnienia pęcherza moczowego. Nie są to jednak objawy cha-

The carcinoma of the prostate is a neoplastic disease, which is more and more frequently detected in men. Prostate carcinoma generally occurs in men beyond middle age. It constitutes the third death cause among neoplastic diseases (5%) in Poland. The most important risk factors are: advanced age of the patients, familial prevalence of the disease, black race and high-fat diet. Prostate cancer usually develops in the outer part of the prostate gland (75%), causing a change in the texture of the gland. The most important steps in diagnosing the prostate cancer are: digital rectal examination (DRE), evaluation of the prostate-specific antigen (PSA) level in the blood, transrectal ultrasonography (TRUS) and ultrasound-guided biopsy. The most important prognostic factors are: degree of the cancer progression (staging), degree of histological differentiation (grading), and the serum level of the PSA. Determination of the prognostic factors makes possible to evaluate the condition of the patient and to establish a proper therapy. The patients with diagnosis of prostate cancer, confirmed by the result of the transrectal biopsy, in clinical stage not higher than T2 are qualified to the radical treatment. This kind of treatment can be performed only in patients with organ confined disease and when the patients can benefit from it, that means in men whose expected survival is not shorter than 10 years. Radical treatment comprises a complete removal of the prostate (radical prostatectomy) or radiotherapy (brachytherapy, external-beam radiotherapy). In case of an advanced disease, only palliative procedures can be carried (usually hormonal therapy – androgen deprivation). The most adequate method for the completely informed patient should be chosen in each case of planned treatment. Taking into consideration a rapid growth in occurrence of the prostate cancer, an early detection of the disease, a proper qualification and adequate therapy is of the great importance.

Key words: prostate, prostate cancer, prognostic factors, diagnosis, treatment.



Ryc. 1. Strefy stercza

rakterystyczne dla raka i w niektórych sytuacjach objawy te mogą być związane ze współistniejącym z nowotworem łagodnym rozrostem stercza (BPH), bądź zaburzeniami funkcji dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym, czy miażdżycowym.

W stadium rozsiewu (od roku do 5 lat) rak stercza szerząc się przez naciekanie i rozrost, zajmując przypęcherzowe odcinki moczowodów powoduje utrudnienie odpływu moczu z górnych piętér układu moczowego, w późniejszym okresie prowadząc do niewydolności nerek. Szerzy się miejscowo głównie wzdłuż pęczków nerwowych w otoczeniu prostaty, naciekając narządy sąsiednie i ściany miednicy. Drogą limfatyczną zajmuje węzły chłonne zasłonowe, biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne, okołoaortalne, nadobojczykowe i pachwinowe zewnętrzne. Krwiopochodne przerzuty lokalizują się w szkielecie osiowym i kościach płaskich (osteoblastyczny charakter zmian) oraz w narządach mięsnych (wątrobie i płucach).

Biorąc pod uwagę symptomatologię raka gruczołu krokowego można wyróżnić jego 4 postacie kliniczne:

- ▶ **postać jawną** – (*clinical Prostatic carcinoma*), w której stwierdza się podmiotowe i przedmiotowe objawy choroby (ta postać występuje u 40 proc. chorych w chwili rozpoznania nowotworu),
- ▶ **postać utajoną** – (*latent Pca*), gdy stwierdza się zmianę w badaniu *per rectum*, natomiast chory nie zgłasza dolegliwości,
- ▶ **postać ukrytą** – (*occult Pca*), którą wykrywa się w wyniku poszukiwania pierwotnego ogniska nowotworowego u chorych bez wyczuwalnej palpacyjnie zmiany w sterczu, u których występują dolegliwości spowodowane przez przerzuty odległe,
- ▶ **postać wykrytą przypadkowo** – (*incidental Pca*) na podstawie badania histopatologicznego

materialu pochodzącego z TURP lub adenomektomii z powodu BPH u chorych, u których przed zabiegiem nie podejrzewano raka gruczołu krokowego.

## OBJAWY

Objawy towarzyszące rakowi stercza zostały przedstawione w tab. 1.

## CZYNNIKI ROKOWNICZE

Według autorów z *Mayo Clinic*, czynniki rokownicze można podzielić na 3 grupy:

### 1. Powszechnie używane w codziennej praktyce – konwencjonalne

#### 1.1. Stopień zaawansowania nowotworu (staging)

Zasadnicze znaczenie dla wyboru metody leczenia oraz dla dalszego rokowania ma ocena stopnia zaawansowania choroby. Istnieją obecnie 2 skale oceny stopnia zaawansowania nowotworu – klasyfikacja TNM (znacznie częściej stosowana w Europie) oraz klasyfikacja Whitmore'a-Jewetta – obecnie zarzucana.

#### Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka gruczołu krokowego

- T – guz pierwotny,
- Tx – nie można ocenić guza pierwotnego,
- To – nie ma guza pierwotnego,
- T1 – guz niejawny klinicznie; nie wyczuwalny *per rectum*, nie ujawnia się w badaniach obrazowych,
- T1a – guz stwierdzony przypadkowo w badaniach histologicznych po resekcji przezcewkowej gruczołu krokowego lub operacyjnej adenomektomii: obejmuje nie więcej niż 5 proc. ocenianej tkanki,
- T1b – jw.; obejmuje więcej niż 5 proc. ocenianej tkanki,
- T1c – guz stwierdzany histopatologicznie

Tab. 1. Rak stercza – objawy

Rak ograniczony do narządu	Rak inwazyjny i miejscowo zaawansowany	Rak przerzutowy
<ul style="list-style-type: none"> <li>– częstomocz</li> <li>– <i>nycturia</i></li> <li>– parcia naglące</li> <li>– trudności w rozpoczęciu mikcji</li> <li>– osłabienie strumienia moczu</li> <li>– przerywany strumień moczu</li> <li>– wrażenie niepełnego opróżnienia pęcherza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– krwimocz</li> <li>– dysuria</li> <li>– bóle podbrzusza</li> <li>– nietrzymanie moczu</li> <li>– zaburzenia wzdodu</li> <li>– bóle okolic lędźwiowych</li> <li>– objawy niewydolności nerek</li> <li>– bóle krocza</li> <li>– bóle i krwawienia z odbytu</li> <li>– hematospermia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– bóle kostne</li> <li>– patologiczne złamania</li> <li>– paraplegia i objawy ucisku rdzenia kręgowego</li> <li>– powiększenie węzłów chłonnych</li> <li>– obrzęki chłonne kończyn</li> <li>– wyniszczenie nowotworowe</li> <li>– śpiączka</li> <li>– zaburzenia krzepnięcia i krwawienia</li> </ul>
<p>w wyniku biopsji stercza wykonanej z powodu zwiększenia stężenia PSA,</p> <p>T2 – guz ograniczony do stercza,</p> <p>T2a – zajmuje mniej niż połowę jednego płata,</p> <p>T2b – zajmuje więcej niż połowę tylko jednego z płatów,</p> <p>T2c – zajmuje oba płaty,</p> <p>T3 – guz naciekający poza torebkę stercza,</p> <p>T3a – naciek poza torebkę po jednej stronie,</p> <p>T3b – naciek poza torebkę po obu stronach,</p> <p>T3c – naciek pęcherzyków nasiennych,</p> <p>T4 – guz nieruchomy, naciek sąsiednich narządów innych niż pęcherzyki nasienne,</p> <p>T4a – nacieka szyję pęcherza i/lub zwieracz zewnętrzny i/lub odbytnicę,</p> <p>T4b – nacieka mięsień dźwigacz odbytu i/lub ścianę miednicy,</p> <p>N – przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych,</p> <p>Nx – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych,</p> <p>N0 – nie ma przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych,</p> <p>N1 – przerzut w jednym okolicznym węzle chłonnym o średnicy poniżej 2 cm,</p> <p>N2 – przerzut pojedynczy w okolicznym węzle chłonnym o średnicy &gt;2 cm &lt;5 cm,</p> <p>N3 – przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych o średnicy powyżej 5 cm,</p> <p>M – przerzuty odległe,</p> <p>Mx – nie można stwierdzić przerzutów odległych,</p> <p>M0 – nie ma przerzutów odległych,</p> <p>M1 – obecne przerzuty odległe,</p> <p>M1a – węzły chłonne inne niż okoliczne,</p> <p>M1b – kość(i),</p> <p>M1e – inne umiejscowienie(a).</p>	<p>W stadium T1a, b rokowanie jest dobre (nawet, gdy chorzy nie będą leczeni). Ogólne przeżycie (10-letnia obserwacja) waha się od 35 do 80 proc., a liczba zgonów z powodu raka 7–30 proc.</p> <p>W stadium T2 przeżycie ogólne wynosi 34–85 proc. a odsetek zgonów wynosi 8–26 proc.</p> <p>W stadium T3 wśród chorych leczonych zachowawczo przez 9 lat odsetek ogólny zgonów wynosił 63 proc., a zgonów z powodu raka 30 proc.</p> <p><b>Klasyfikacja Whitmore'a-Jewetta</b></p> <p>Stopień A</p> <p>Przypadkowo odnalezione mikroskopowe ognisko raka u 10–20 proc. chorych po adenomektomii lub TURP.</p> <p>Markery nowotworowe i badanie <i>per rectum</i> są prawidłowe. Guz nie przekracza torebki stercza.</p> <p>A1 – ognisko pojedyncze; z reguły w 85 proc. dobrze zróżnicowane. Tylko 2 proc. pacjentów w tym stopniu ma zajęte węzły chłonne; śmiertelność 2–5-letnia z powodu raka stercza wynosi również 2 proc.</p> <p>A2 – ogniska mnogie; w 75 proc. rak średnio lub źle zróżnicowany. U 25 proc. chorych występują zajęte węzły chłonne; śmiertelność 2–10-letnia z powodu raka stercza wynosi 20 proc.</p> <p>Stopień B</p> <p>Guz jest wyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i>, lecz nadal nie przekracza granicy narządu.</p> <p>B1 – pojedyncze wyczuwalne ognisko &lt;2 cm (ograniczone do jednego płata). W blisko 15–20 proc. występują powiększone regionalne węzły chłonne.</p> <p>B2 – stwardnienie w jednym płacie lub w obu płatach. Ponad 35–40 proc. pacjentów ma przerzuty węzłowe, a u 5 proc. po badaniu histologicznym rozpoznaje się stopień C.</p>	<p>Stopień C</p> <p>Guz przekracza torebkę stercza, nie rozwija jednak odległych przerzutów.</p> <p>C1 – mała zmiana pozatorebkowa,</p> <p>C2 – naciek tkanek otaczających, który może być przyczyną przeszkody podpęcherzowej lub wodonercza.</p> <p>Stopień D</p> <p>Obecne przerzuty odległe.</p> <p>D0 – kliniczny stopień zaawansowania A, B, C ze stabilnie podwyższonymi wartościami markerów nowotworowych, sugerującymi mikroprzerzuty,</p> <p>D1 – zajęte odległe węzły chłonne,</p> <p>D2 – przerzuty kostne lub narządowe,</p> <p>D3 – pacjenci z odległymi przerzutami, u których progresja rozwija się mimo hormonoterapii.</p> <p><b>1.2. Stopień zróżnicowania nowotworu</b></p> <p>Powszechnie w użyciu zastosowanie mają 2 klasyfikacje określające stopień złośliwości raka stercza: Gleasona i Mostofiego. W klasyfikacji Mostofiego wykorzystujemy 3-stopniową ocenę zróżnicowania w zależności od stopnia anaplazji komórkowej (G1–3). Wyższy stopień w skali Mostofiego oznacza gorsze zróżnicowanie, większą atypię i tym samym złośliwość guza. W systemie Gleasona zróżnicowanie tkanki gruczolowej jest określane pod małym powiększeniem w mikroskopie przy użyciu 5-stopniowej skali (1–5). Odnajduje się w preparacie 2 najbardziej skrajne obrazy histologiczne badanej tkanki, nazywane pierwszym i drugim, ocenia się je odrębnie, a następnie sumuje, uzyskując końcową ocenę cyfrową (2–10). Im wyższy stopień w skali Gleasona, tym gorsze zróżnicowanie nowotworu oraz większa złośliwość guza. Zestawienie obu klasyfikacji stopnia złośliwości przedstawiono w tab. 2.</p> <p>W grupie chorych z rakiem ograniczonym do narządu o wysokim i średnim zróżnicowaniu histologicznym odsetek zgonów wynosił 13 proc., a w grupie o niskim zróżnicowaniu 66 proc. 10-letnie przeżycia chorych bez przerzutów raka wynosiły w grupie z rakiem dobrze zróżnicowanym 81 proc., średnio zróżnicowanym – 58 proc. i źle zróżnicowanym – 26 proc.</p> <p>Ocena stopnia zróżnicowania raka w skali Gleasona jest niezbędna w prawidłowej kwa-</p>

Tab. 2. Zestawienie obu klasyfikacji stopnia złośliwości

Ocena histologiczna	Klasyfikacja Mostofiego	Klasyfikacja Gleasona
dobrze zróżnicowanie	G1	stopień 2–4
średnie zróżnicowanie	G2	stopień 5–7
małe zróżnicowanie	G3	stopień 8–10

Ocena stopnia zróżnicowania raka w skali Gleasona jest niezbędna w prawidłowej kwa-

lifikacji do leczenia radykalnego. Jest ona niezależnym i niezmiernie istotnym czynnikiem rokowniczym, zarówno w przygotowaniu chorego, jak i w podejmowaniu dalszego leczenia.

### 1.3. Poziom PSA (specyficznego antygenu sterczowego) w surowicy

Dokładne omówienie własności, znaczenia i roli PSA wymaga odrębnego artykułu i nie mieści się w ramach niniejszej publikacji.

PSA jest enzymem proteolitycznym powodującym upłynnienie nasienia. W największej ilości PSA jest produkowany przez nabłonek gruczołowy stercza, ale może być wytwarzany również przez komórki ślinianek, trzustki, sutka, a także komórki raka jasnokomórkowego nerki. W surowicy krwi PSA występuje w postaci wolnej (*free PSA – PSA<sub>f</sub>*) i związanej z  $\alpha$ -1-antychymotrypsyną lub  $\alpha$ -2-makroglobuliną. PSA pojawia się w surowicy krwi po przejściu poprzez barierę komórka–krew. Poziom PSA w surowicy zależy od objętości nabłonka gruczołowego stercza. Zmienione nowotworowe komórki nabłonka gruczołowego stercza na skutek swej niedojrzałości produkują mniejszą ilość PSA, aniżeli komórki zdrowe, jednakże na skutek upośledzenia bariery, większa jego część przedostaje się do krwi. Niezróżnicowane, nie odpowiadające na stymulację hormonalną komórki raka nie są zdolne do produkcji PSA. Nierzadko u chorego z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o niskim stopniu zróżnicowaniu komórkowego, PSA w surowicy utrzymuje się w granicach normy. Rokowanie wówczas jest złe. Wprowadzono szereg norm ułatwiających rozpoznawanie, terapię i monitorowanie przebiegu choroby. Powszechnie stosowana norma to 0–4 ng/ml (w zależności od metody oznaczania, każde laboratorium winno podać wartości referencyjne). Na podstawie prowadzonych badań nad stężeniem PSA ustalono, iż w większości przypadków (u 97 proc. zdrowych mężczyzn w wieku powyżej 40. roku życia i 100 proc. poniżej tego wieku) PSA nie przekracza 4 ng/ml. U zaledwie 3 proc. zdrowych mężczyzn po 40. roku życia osiągnie wartość pomiędzy 4 a 10 ng/ml. Poziomu PSA powyżej 10 ng/ml nie stwierdza się u zdrowych mężczyzn (powyżej 10 ng/ml trafność rozpoznania CaP wynosi ok. 70 proc.).

Dla zwiększenia czułości badania wprowadzono normy wiekowe oraz szereg dodatkowych parametrów ułatwiających rozpoznanie raka stercza – zwłaszcza w wątpliwym zakresie podwyższonego PSA między 4 a 10 ng/ml.

PSA słabo odzwierciedla naturalny przebieg CaP, z wyjątkiem jego niskich wartości w grupie chorych z rakiem ograniczonym do narządu (rokowniczo dobre), natomiast wysokie wartości PSA rokują krótkie przeżycie. Poziom PSA jest dobrym czynnikiem prognostycznym po zastosowanym leczeniu. Znaczące jego obniżenie (po włączeniu hormonoterapii) lub obniżenie do poziomu nieoznaczalnego po leczeniu radykalnym rokują dobrze. Wyjściowy poziom PSA i jego

zmiany w czasie są również istotnym czynnikiem w ocenie wyników leczenia.

## 2. Czynniki prognostyczne oznaczane powszechnie o niepotwierdzonym statystycznie znaczeniu prognostycznym

### 2.1. Ocena ploidalii komórkowej (zawartość DNA w jądrze komórkowym)

Wydaje się ona być bardziej związana ze stopniem zróżnicowania histologicznego. I bardziej w ten sposób, aniżeli *per se* stanowi istotny czynnik prognostyczny. Jest czynnikiem prognozy przeżycia w stadiach T3.

### 2.2. Aktywność proliferacji komórkowej

### 2.3. Ocena objętości raka w materiale biopsyjnym

## 3. Czynniki prognostyczne nie oznaczane powszechnie o niepotwierdzonym statystycznie znaczeniu prognostycznym

### 3.1. Ocena czynników wzrostu

### 3.2. Ocena receptorów

### 3.3. Ocena genów (geny supresorowe, onkogeny)

### 3.4. Ocena białek regulatorowych cyklu komórkowego

### 3.5. Strukturalne zmiany chromosomalne i badania cytogenetyczne

### 3.6. Ocena angiogenezy

## 4. Czynniki, których prognostyczna wartość jest badana w chwili obecnej

## ROZPOZNAWANIE

### Histopatologia

Jedynym badaniem potwierdzającym istnienie komórek nowotworowych w obrębie stercza jest badanie histopatologiczne materiału tkankowego pobranego z prostaty. Może on pochodzić z tkanek pozyskanych przedoperacyjnie (biopsja otwarta, biopsja igłowa) – biopsje wykonuje się w przypadku podejrzenia nowotworzenia; lub zebranych w trakcie operacji (skrawki po elektroresekcji gruczołaka stercza, gruczołaki usunięte na drodze adenomektomii otwartej) – rak stercza stwierdzany przypadkowo.

Biopsja otwarta ma obecnie znaczenie jedynie historyczne, stąd zagadnienie sprządza się do biopsji igłowej wykonywanej 2 technikami:

1) biopsja gruboigłowa (biopsja rdzenia, *core biopsy*),

2) biopsja cienkoigłowa.

**Biopsja gruboigłowa** wykonywana jest przy pomocy pistoletów biopsyjnych, igłą *Tru-cut* o średnicy od 16 do 22G – drogą przezkroczową lub częściej – przezodbytniczą. Ułożenie igły sprawdza się za pomocą przezodbytniczej ultrasonografii (*ultrasound guided biopsy*). Materiał pobiera się przynajmniej z 6 miejsc stercza (po 1 skrawku z każdej strefy stercza z obu płatów) oraz oczywiście z wykrytego w ultrasonografii przezodbytniczej ogniska. Obecnie podnosi się konieczność pobierania nawet 8 biopłatów. Metoda umożliwia precyzyjne nakłucie konkretnej okolicy podejrzonej o nowotworzenie. Pozyskany materiał tkankowy

po odpowiednim oznaczeniu i utrwaleniu pozwala na ocenę histopatologiczną wraz z oceną ewentualnego przejścia nowotworu poza stercz i badaniem immunohistochemicznym. Oznacza się stopień zróżnicowania komórkowego (Gleason) i patologicznego zaawansowania (pT). Biopsja przeprowadzana za pomocą pistoletu nie wymaga specjalnego przygotowania chorego, ani znieczulenia. W każdym przypadku konieczne jest wprowadzenie osłony antybiotykowej (przed i kilka dni po zabiegu) oraz leków przeciwpalnych dla złagodzenia dolegliwości.

Powikłania zdarzają się rzadko, jednakże chory winien być poinformowany o możliwości wystąpienia infekcji lub krwawienia. Obserwuje się przejściowo wystąpienie dolegliwości dysurycznych, stanów podgorączkowych, krwiomoczu, biegunki z obecnością krwi w stolcu lub hematospermi.

**Biopsja cienkoigłowa**, wykonywana igłą Franzena, polega na przezodbytniczym wkluciu igły do stercza i zaaspirowaniu materiału, ocenianego na bieżąco pod mikroskopem w formie rozmazu tkankowego. Metoda ta zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań, jednakże badanie materiału jest znacznie utrudnione i nie pozwala na ocenę przejścia procesu poza stercz, ani na specyficzne barwienie. Oznacza się atypię komórkową i stopień cytologicznego zróżnicowania.

### Wskazania do biopsji:

- 1) palpacyjne podejrzenie raka,
- 2) PSA powyżej 10 ng/ml, bez względu na wynik badania DRE lub przezodbytniczej ultrasonografii (*transrectal ultrasound – TRUS*),
- 3) PSA pomiędzy 4 a 10 ng/ml przy nieprawidłowościach stwierdzanych w badaniu DRE lub TRUS,
- 4) zawyżone w stosunku do norm wiekowych bądź szybko narastające poziomy PSA (jeszcze nawet mieszczące się w ogólnych normach populacyjnych), u chorych z wywiadem rodzinnym w kierunku raka stercza.

### Badania obrazowe

Lokalizacja stercza tuż przy ścianie odbytnicy umożliwia w obrazowaniu radiologicznym wykorzystanie sond ultradźwiękowych wprowadzanych *do rectum*, generujących wyższe częstotliwości (7–10 MHz), dających tym samym dokładniejszy i o wyższej rozdzielczości obraz.

**TRUS** jest badaniem dobrze obrazującym gruczoł krokowy, dającym informacje na temat lokalizacji i objętości ogniska, zaawansowania nowotworu czy też oceny przejścia procesu poza narząd. Wskazania do TRUS:

- 1) PSA pomiędzy 4 a 10 ng/ml przy nieprawidłowościach stwierdzanych w badaniu DRE,
- 2) niejednoznaczny wynik badania DRE,
- 3) konieczność wykonania biopsji igłowej.

Dla zwiększenia czułości i swoistości badania wykorzystuje się techniki dopplerowskie i zaawansowaną obróbkę komputerową obrazu (w trakcie prób klinicznych).

Tomografia komputerowa wykazuje ok. 50–60 proc. czułości w wykrywaniu zmienionych węzłów chłonnych i nie jest rutynowo stosowana. Również tomografia rezonansu magnetycznego nie pozwala na dokładniejszą ocenę zaawansowania nowotworu.

Scyntygrafia kośćca jest najczulszym badaniem (97 proc.) w wykrywaniu przerzutów kostnych. RTG kośćca może być pomocny przy prawidłowej scyntygrafii, choć wiadomo, że obraz patologiczny w scyntygrafii poprzedza o ok. 3 mies. wystąpienie uchwytanych zmian radiologicznych. Przyjmuje się, że u chorego z PSA poniżej 10 ng/ml nie wykonuje się scyntygrafii, gdyż szansa na istnienie przerzutów kostnych jest znikoma.

## LECZENIE

Różni się w zależności od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania. W każdym przypadku winno być uzgodnione z chorym, z uwzględnieniem szansy na całkowite wyleczenie, bądź odroczenie dolegliwości, omówieniem możliwych korzyści oraz powikłań i konsekwencji prowadzonej terapii.

### Rak ograniczony do gruczołu krokowego

Do tej grupy zalicza się nowotwory w stadium zaawansowania T1 i T2. U chorych na tym etapie istnieje możliwość całkowitej eradykacji choroby. Obecnie pozostają do wyboru 2 możliwości leczenia radykalnego – radykalna prostatektomia i radioterapia.

### Radykalna prostatektomia (RP)

Zabieg polegający na usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi i okolicznymi tkankami. Bliższą granicę resekcji stanowi szyja pęcherza moczowego, obwodową – cewka błoniasta.

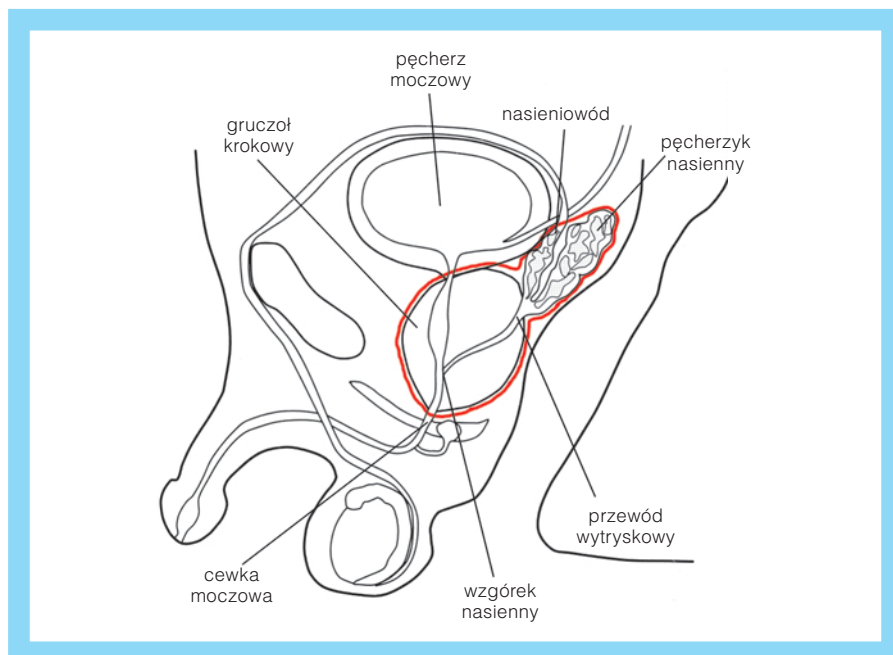
Tylnym ograniczeniem jest powięź Denovillersa, przednim – tkanka łączna i tłuszczowa przestrzeni Retziusa, bocznym – sterczowe sploty żyłne przyśrodkowo od pęczków naczyniowo-nerwowych biegnących do prącia.

#### Wskazania

- 1) rak ograniczony do stercza ( $T_{1B}N_0M_0G_x$  –  $T_2N_0M_0G_x$ ,  $T_{1A}N_0M_0G_3$ ),
- 2) przewidywana długość życia powyżej 10–15 lat (stan ogólny chorego, choroby współistniejące),
- 3) zgoda na leczenie poinformowanego chorego.

#### Dostęp operacyjny

- 1) z dostępu załonowego:
  - a) wstępująca (od szczytu stercza w kierunku pęcherza moczowego),
  - b) zstępująca (od szyi pęcherza),
- 2) z dostępu kroczonego,
- 3) laparoskopowa,



Ryc. 2. Zakres radykalnej prostatektomii

- 4) inne (minimalnie inwazyjna, przez kość guziczną).

### Limfadenektomia

Polega na usunięciu regionalnych węzłów chłonnych. Uważana jest za integralną część RP. Jako osobny zabieg operacyjny wykonywana jest w przypadku dostępu chirurgicznego uniemożliwiającego jednocześnie usunięcie gruczołu i węzłów chłonnych (np. dostęp kroczonego). Jednakże w wybranych przypadkach można i należy traktować ją jako procedurę diagnostyczną. Badanie to najdokładniej ocenia zajęcie węzłów chłonnych. Uważa się, że limfadenektomia może nie być konieczna, jeżeli poziom PSA jest mniejszy niż 10 ng/ml, a stopień zróżnicowania poniżej 6 w skali Gleasona. W takim przypadku w niektórych ośrodkach nie wykonuje się również badania śródoperacyjnego węzłów chłonnych po ich usunięciu. Pewne zajęcie węzłów chłonnych sugeruje PSA powyżej 40 w połączeniu ze stopniem 7 w skali Gleasona.

Rodzaje limfadenektomii:

- 1) klasyczna – węzły zastłonowe, biodrowe wewnętrzne, zewnętrzne i wspólne,
- 2) rozszerzona – klasyczna + przedkulszowe i przedkrzyżowe,
- 3) zmodyfikowana – jedynie węzły zastłonowe i podbrzuszne,
- 4) zastłonowa – jedynie węzły zastłonowe,
- 5) inne – laparoskopowa, sposobem mini-laparotomii.

Najczęściej wykonywana jest załonowa radykalna prostatektomia (zrp). Kolejne jej etapy to:

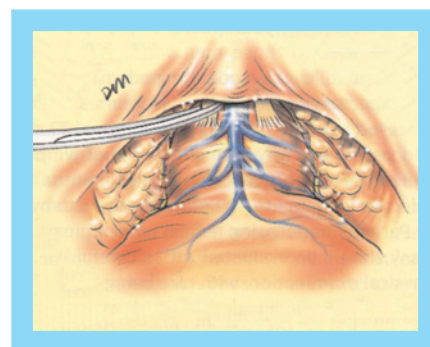
- 1) limfadenektomia miedniczna,
- 2) nacięcie powięzi wewnątrzmiędnicznej,
- 3) przecięcie więzadeł tonowo-sterczowych (ryc. 3.),
- 4) zaopatrzenie żyły grzbietowej prącia i pokrewnych splotów żylnych (ryc. 4.),

- 5) odcięcie cewki moczowej (ryc. 5.),
- 6) oddzielenie stercza od odbytnicy i wyłotnienie pęcherzyków nasiennych (ryc. 6.),
- 7) oddzielenie stercza od pęcherza (z zachowaniem szyi pęcherza lub z jej wycięciem – ryc. 7.),
- 8) odtworzenie ciągłości dróg moczowych (zapatrzenie szyi pęcherza i wytworzenie zespolenia pęcherzowo-cewkowego – ryc. 8.).

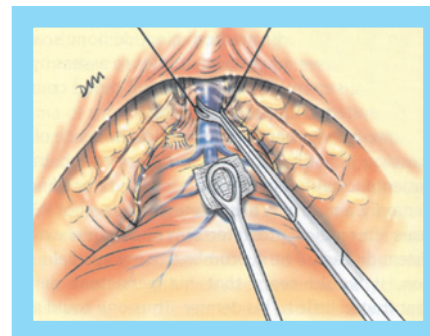
### Powikłania po zrp

Powikłania po zrp przedstawia tab. 3.

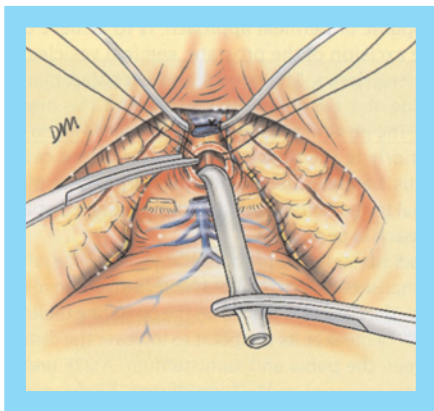
Nietrzymanie moczu w różnym stopniu nasilenia dotyczy do 25 proc. chorych po



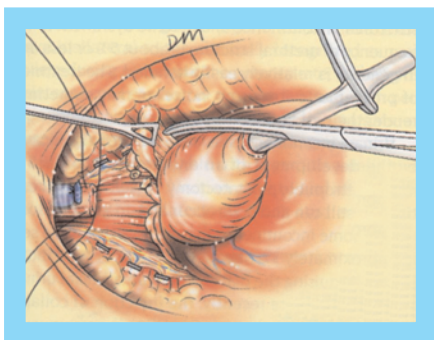
Ryc. 3. Przecięcie więzadeł tonowo-sterczowych



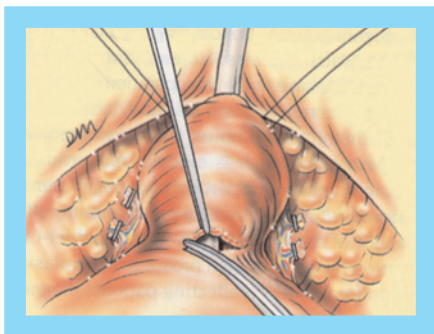
Ryc. 4. Zaopatrzenie żyły grzbietowej prącia i pokrewnych splotów żylnych



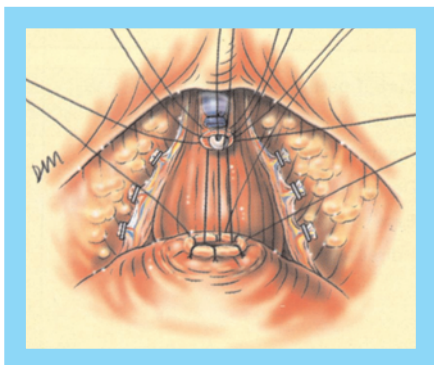
Ryc. 5. Odcięcie cewki moczowej



Ryc. 6. Oddzielenie stercza od odbytnicy i wyłonienie pęcherzyków nasiennych



Ryc. 7. Oddzielenie stercza od pęcherza (z zachowaniem szyi pęcherza lub z jej wycięciem)



Ryc. 8. Odtworzenie ciągłości dróg moczowych (zapatrzanie szyi pęcherza i wytworzenie zespolenia pęcherzowo-cewkowego)

zabiegu (John Hopkins 6 proc., Medicare 31 proc.). Na wystąpienie tego powikłania mają wpływ: technika operacyjna (zachowanie szyi pęcherza, zachowanie unerwienia), wiek chorego, stan zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, czynnościowa długość cewki,

niestabilność wypieracza. Zaburzenia erekcji przed wprowadzeniem technik oszczędzających pęczki naczyniowo-nerwowe dotyczyły ok. 90 proc. chorych. Dziś, w zależności od wieku, stopnia zaawansowania nowotworu i wybranej techniki zabiegu można to powikłanie znacznie ograniczyć.

### Radioterapia (RT)

Wyniki w leczeniu raka stercza przy prawidłowej kwalifikacji chorego są porównywalne z leczeniem operacyjnym. Ustalenie obszaru napromieniania zależy przede wszystkim od stadium klinicznego zaawansowania oraz stopnia zróżnicowania histologicznego. Stadia  $T_{1ABC}-T_{2ABC}G_1$  i  $T_{1ABC}G_2$  wymagają napromieniania ograniczonego do stercza. W innych przypadkach obszar napromieniany obejmuje też regionalne węzły chłonne. Radykalne leczenie prowadzi się najczęściej z wykorzystaniem **napromieniania z zewnętrznych źródeł energii**. W pierwszym etapie (o ile się go stosuje) teren napromieniany wysoką dawką obejmuje stercz i regionalne węzły chłonne, w drugim etapie podwyższa się dawkę na gruczoł krokowy. Dawka sumaryczna 2 etapów wynosi 64–68 cGy. W ostatnich latach wprowadzono nową technikę napromieniania trójpolowego, ograniczając obszar napromieniany do gruczołu krokowego. Dawka całkowita wynosi obecnie 5 200 cGy we frakcjach po 260 cGy. W ostatnich latach w planowaniu terapii używa się wielopłaszczyznowego systemu obrazowania z wykorzystaniem tomografii komputerowej, co umożliwia zwiększenie dawek dostarczonych do guza, przy jednoczesnym zmniejszeniu działania promieni na sąsiadujące narządy (radioterapia konformalna 3D). Technika ta zapewnia, poprzez ściśle dopasowanie osłon indywidualnych, maksymalną ochronę tkanek zdrowych. Po zastosowaniu terapii 3D obserwuje się poprawę wyników leczenia w stosunku do terapii klasycznej o 10–20 proc., co nie wiąże się ze wzrostem nasilenia i częstości odczynów popromiennych.

Druga metoda – to **radioterapia śródtkankowa (brachyterapia)**. Ten typ naświetlania polega na wprowadzeniu radioaktywnych implantów ( $J^{125}$ ,  $Pd^{103}$ ) bezpośrednio do tkanki stercza. Wykorzystywane są również implanty czasowe ( $Ir^{192}$  w technice *after-loading*). Brachyterapia pozwala na jeszcze dokładniejsze rozmieszczenie dawek energii i zminimalizowanie działania ogólnego promieniowania jonizującego. Można ją łączyć z radioterapią z pól zewnętrznych. Zalety brachyterapii: niewielka inwazyjność, zmniejszenie częstości powikłań, krótki okres leczenia, obniżenie kosztów. Wadą jest możliwość niedopromienienia guza. Ta forma naświetlania jest szeroko stosowana w USA, rzadziej w Europie. Jak dotąd brak jest jednoznacznych, długoterminowych badań nad efektywnością i odległymi wynikami brachyterapii. Teoretycznie istnieje kilka możliwości zwiększenia efektywności RT:

1) dokładniejsza dystrybucja energii (obra-

zowanie trójwymiarowe, terapia protonowa),

- 2) zmniejszenie masy guza przed napromienianiem (wstępna hormonoterapia, RT po RP),
- 4) biologiczna modyfikacja komórek guza i uwrażliwienie ich na promieniowanie (łączenie RT z hipertermią komórek stercza, krioterapią, falami radiowymi, radioterapia neutronowa), wymagają one szeregu badań dla potwierdzenia rzeczywistej skuteczności.

Wskazania do radykalnej radioterapii raka gruczołu krokowego stanowią:

- 1) rak stercza ograniczony do narządu,
- 2) wystarczająco długi przewidywany okres przeżycia, aby chory zdążył odczuć korzyści płynące z terapii (zaawansowany wiek nie jest przeciwwskazaniem),
- 3) brak dolegliwości i zaburzeń ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, przebyta elektroresekcja stercza – dyskwalifikują chorego),
- 4) brak dolegliwości i zaburzeń funkcji okrężnicy i odbytnicy,
- 5) zgoda należycie poinformowanego chorego.

Wśród powikłań po radioterapii obserwuje się biegunki, owrzodzenia odbytnicy, zwężenia i przetoki w obrębie jelita grubego, częstomocz, dysurię, nietrzymanie moczu, zwężenia cewki, zaburzenia wzroku. Porównanie obu metod radykalnego leczenia przedstawiono w tab. 4.

W terapii istotna jest również obserwacja chorego i ocena ewentualnej wznowy po leczeniu radykalnym. Poziom PSA jest dobrym czynnikiem prognostycznym. Po RP poziom PSA powinien stopniowo zmniejszać się do wartości nieoznaczalnych po ok. 2 mies. od zabiegu. Jeśli po RP PSA nadal jest oznaczalne, nie można mówić o radykalności zabiegu i należy spodziewać się bądź to pozostawionych komórek w linii cięcia (konieczna powtórna ocena histologiczna i następne leczenie – RT lub hormonoterapia), bądź to mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W przypadku RT ocena wyników jest znacznie utrudniona. RT nie niszczy wszystkich komórek stercza, zatem pewien poziom PSA stale się utrzymuje. Nie ustalono dotąd konkretnych kryteriów skutecznego monitorowania wyników za pomocą PSA. Ocenia się, że spadek poziomu PSA do wartości najniższej (*nadir* PSA) trwa do 18 mies. od RT, a rokowanie jest dobre, jeśli PSA obniży się do wartości poniżej 1 ng/ml. Innym kryterium powodzenia terapii może być spadek poziomu PSA do wartości normalnych w 3–6 mies. po RT.

### Rak miejscowo zaawansowany

Ta postać raka wymaga prowadzenia terapii, która w swoim założeniu nie jest już terapią radykalną, a jedynie ukierunko-

Tab. 3. Powikłania po zrp

Powikłania po zrp		
śródooperacyjne	wczesne	późne
<ul style="list-style-type: none"> <li>– krwawienie</li> <li>– uszkodzenie n. zasłonowego</li> <li>– uszkodzenie odbytnicy</li> <li>– uszkodzenie moczowodów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– krwawienie</li> <li>– wyciek moczu poprzez zespolenie pęcherzowo-cewkowe</li> <li>– przetoka kałowa</li> <li>– wyciek chłonki, <i>limphocele</i></li> <li>– zakrzepica żylna</li> <li>– zatorowość płucna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nietrzymanie moczu</li> <li>– zaburzenia wzrodu prącia</li> <li>– zwężenie zespolenia pęcherzowo-cewkowego</li> </ul>

waną na odroczenie rozplemu nowotworu i opóźnienie wystąpienia objawów. Do grupy tej należy zaliczyć chorych z:

- 1) klinicznie stwierdzanym rakiem stercza ocenianym jako T1 i T2, u których w badaniu histopatologicznym po RP stwierdzono nacieki poza torebkę stercza (pT3),
- 2) klinicznym stadium zaawansowania T3 i T4a,
- 3) chorych w klinicznym stadium T3 i T4, u których po limfadenektomii odkryto mikropierzerzuty do regionalnych węzłów chłonnych N1.

Odsetek wieloletnich przeżyć w przypadku przekroczenia przez nowotwór torebki stercza obniża się o ponad 30 proc. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych spada on do 50 proc. U 90 proc. chorych w tej grupie wystąpią przerzuty odległe w ciągu 10 lat. W chwili obecnej nie ma optymalnej metody leczenia tych chorych. W każdym z powyższych przypadków rozważyć należy zastosowanie radioterapii i/lub leczenia hormonalnego.

Leczenie hormonalne ma za zadanie odizolowanie komórek stercza od wpływu krążących androgenów. Na skutek braku stymulacji androgenowej tkanka stercza zanika. W raku stercza rozróżnia się 2 populacje komórek: androgenowozależne i androgenowo-niezależne. Działanie antyandrogenowe wywołuje apoptozę jedynie hormonalnie zależnej populacji komórek. Długotrwała hormonalna modyfikacja, której poddawane są komórki nowotworu, powoduje zmiany w receptorach komórkowych i dodatkowo –

zanik wrażliwości na leczenie. Sposoby leczenia hormonalnego to:

- 1) kastracja chirurgiczna (orchidektomia podtorebkowa) – prosty i efektywny sposób obniżenia testosteronu,
- 2) antyandrogeny:
  - a) niesterydowe – bezpośrednio blokują receptory efektorowe dla dihydrotestosteronu, nie zmniejszając poziomu testosteronu krążącego (ich działanie może zostać przełamane przy nadmiernej podaży testosteronu),
  - b) sterydowe – pochodne gestagenów – prócz blokady receptorów efektorowych oddziałują na oś podwzgórze – przysadka,
- 3) stosowanie analogów LH-RH – początkowo stymulują uwalnianie LH (w tej fazie muszą być łączone z antyandrogenem), później trwale blokując receptory przysadkowe hamują wydzielanie LH, a tym samym – poprzez inhibicję czynności hormonalnej jąder – wydzielanie testosteronu,
- 5) estrogeny, progestageny, inhibitory syntezy androgenów – rzadko obecnie stosowane.

Działania uboczne to spadek *libido*, zaburzenia nastroju, zaburzenia elektrolitowe, demineralizacja kości i złamania patologiczne, ginekomastia.

Kastracja chirurgiczna jest nieodwracalna i trudna do zaakceptowania dla wielu chorych. Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby (rozwój klonów hormononiezależnych) i dostępność skutecznej farmakoterapii – coraz częściej rezerwuje się za-

bieg operacyjny dla chorych w krańcowym stadium choroby, gdy konieczna jest natychmiastowa deprywacja androgenowa.

Można spotkać się z przypadkami podawania analogów LH-RH chorym po kastracji chirurgicznej, co z oczywistych względów jest niecelowe.

Podjmuje się dyskusję nad wyborem metody leczenia, czasem jego wdrożenia i okresem prowadzenia terapii. Mamy do wyboru: leczenie natychmiastowe i odroczone, przerywaną kurację hormonalną, leczenie postępujące *step-up-treatment* (stopniowe dołączanie silniejszych leków), wreszcie całkowitą blokadę androgenową (CAB, czyli jednoczasowe włączenie leków o różnym mechanizmie działania: analogów LH-RH z antyandrogenem).

Doniesienia wstępne wskazują, że najbardziej korzystne wydaje się być wczesne wdrożenie leczenia hormonalnego we wszystkich postaciach raka. Stwierdzono też korzyść łączenia hormonoterapii (analogi LH-RH) z radioterapią, manifestującą się przedłużeniem czasu przeżycia. Wyniki były lepsze u chorych poddanych leczeniu indukcyjnemu, tzn. jeśli hormonoterapie wdrożono przed RT. W każdym przypadku rozważyć trzeba korzyści płynące z terapii i możliwe jej powikłania. Decyzję co do wyboru metody podejmuje się wspólnie z chorym, uwzględniając jego oczekiwania i informując o konsekwencjach prowadzenia lub zaniechania konkretnego leczenia.

Tab. 4. Porównanie metod radykalnego leczenia

Zalety		Wady	
RP	RT	RP	RT
<ul style="list-style-type: none"> <li>– definitywne wyleczenie</li> <li>– pełna ocena zaawansowania</li> <li>– leczenie łagodnego rozrostu stercza (ŁRS)</li> <li>– łatwa ocena wyników leczenia i wczesne stwierdzenie wznowy</li> <li>– zmniejszenie obaw chorego po leczeniu</li> <li>– w przypadku nieradykalnego zabiegu – możliwe wdrożenie RT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– prawdopodobieństwo wyleczenia</li> <li>– chory unika konieczności interwencji chirurgicznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– rozległość zabiegu</li> <li>– potencjalna śmiertelność</li> <li>– możliwość wystąpienia powikłań</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przedłużone leczenie</li> <li>– trudności w ocenie wyników leczenia</li> <li>– brak możliwości oceny zaawansowania</li> <li>– nie leczy ŁRS</li> <li>– potencjalna śmiertelność</li> <li>– możliwość wystąpienia powikłań</li> <li>– obawy chorego po leczeniu</li> <li>– w przypadku nieradykalnej terapii – praktycznie brak możliwości leczenia chirurgicznego</li> </ul>

Tab. 5. Schemat postępowania w raku stercza

T1A	spodziewane przeżycie < 10 lat spodziewane przeżycie > 10 lat	baczna obserwacja (BO) radykalna prostatektomia (RP), radioterapia (RT), BO
T1BC T2ABC	spodziewane przeżycie < 10 lat spodziewane przeżycie > 10 lat	RT, hormonoterapia (HT) RP, RT, HT
Komórki nowotworowe w linii cięcia chirurgicznego	naciekanie ogniskowe stopień niski lub średni G1 G2 naciekanie rozległe stopień niski lub średni G1 G2 naciekanie rozległe stopień wysoki G3	BO RT HT
N+, stercz usunięty lub nie		wczesna lub odroczone HT
wznowa miejscowa po RP	bez przerzutów odległych przerzuty odległe	RT HT
T3		RT
T4		HT
T3, T4, podwyższony poziom kwaśnej fosfatazy	PSA > 20 ng/ml PSA < 20 ng/ml	HT limfadenektomia i RP RT +/- limfadenektomia HT
choroba rozsiana		HT
choroba hormonooporna		RT, kortykoterapia, leczenie wspomagające, chemioterapia

## Rak zaawansowany

W tym stadium choroby terapia sprowadza się do leczenia paliatywnego. Najczęstsze są dolegliwości bólowe spowodowane przerzutami do kości, lub naciekaniami lub uciskiem na włókna nerwowe. Radioterapia ma na celu ograniczenie dolegliwości bólowych bądź krwawienia. Stosuje się wyższe dawki w krótszym czasie, dla możliwie szybkiego uzyskania poprawy. Można stosować radioterapię profilaktyczną w celu zapobieżenia złamaniom patologicznym na miejsca podporowe (kręgosłup, kość udowa). W razie dolegliwości bólowych stosuje się napromienianie układu kostnego. Można podawać izotopy strontu ( $Sr^{89}$ ) systemowo. Wbudowują się w miejsca zwiększonego wychwytu w kościach, działając miejscowo.

Hormonoterapię stosuje się, o ile jeszcze jest skuteczna. W przypadku hormonoopornego raka stercza możliwości są znacznie ograniczone i obejmują:

- 1) zastosowanie antyandrogenów (o ile nie były uprzednio stosowane),
- 2) odstawienie antyandrogenów (dla sprawdzenia, czy nie wystąpi zespół wycofania antyandrogenów – pod wpływem stosowanego leczenia dochodzi do modyfikacji receptorów, odstawienie androgenów powoduje paradoksalnie apoptozę komórek stercza),
- 3) zahamowanie produkcji sterydów nadnerczowych,
- 4) zastosowanie innych hormonalnie czynnych leków.

W przebiegu choroby dochodzi do utrudnienia odpływu moczu, aż do zatrzymania moczu włącznie. Prowadzi się leczenie urologiczne mające na celu derywację moczu – elektroresekcja stercza, stenty wszczepia-

ne do cewki moczowej, cewniki, przetoki moczowe. Włącza się leki stabilizujące gospodarkę wapniowo-fosforanową w kościach (bisfosfoniany), spowalniając przebieg choroby. Chory wymaga kompleksowego leczenia paliatywnego (pomocy psychologa, opieki, podawania leków przeciwbólowych, leczenia ogólnego). W przebiegu zaawansowanego raka stercza dochodzi często do wystąpienia powikłań neurologicznych w wyniku ucisku rdzenia kręgowego (zaburzenia czucia, paraplegia, nietrzymanie stolca, dolegliwości bólowe). Wymagane jest wówczas objawowe leczenie neurochirurgiczne (odbarczenie kanału kręgowego, laminektomia). Możliwości terapeutyczne jeśli wymagana jest pilna interwencja:

- 1) chirurgiczna kastracja w trybie pilnym,
- 2) ketokonazol (400 mg co 8 godz. – jako bloker syntezy androgenów),
- 3) estrogeny (Dietylostilbestrol),
- 4) radioterapia,
- 6) laminektomia.

**Chemioterapia.** Rezultaty stosowania chemioterapii w zaawansowanym raku stercza nie przyniosły spodziewanych korzyści. Terapia jednolekowa wyjątkowo tylko związana jest z pozytywnym efektem klinicznym. Najczęściej stosowanym w licznych skojarzeniach lekiem jest Estramustyna (Estracyt) podawana codziennie w dawce 600 mg/m<sup>2</sup>. Do klasycznych kombinacji można zaliczyć stosowanie Estramustyny + Vinblastyny, Mitoxantronu + Prednizonu, Estramustyny + Etoposidu z uwzględnieniem jednoczesnego stosowania sterydów lub ketokonazolu. W zależności od stanu chorego można stosować różne kombinacje leków, przy czym najistotniejsze jest, by nie powodować nadmiernych działań niepożądanych i nie po-

garszać jakości życia chorych. Hormonooporny rak stercza jest nieuleczalny i w wielu próbach klinicznych nie udowodniono przedłużenia życia przez zastosowanie jakiegokolwiek leczenia. Aktualnie prowadzone są dalsze badania. Wstępne doniesienia nad wykorzystaniem pochodnych taxolu (paclitaxel) wydają się być obiecujące.

Schemat postępowania w raku stercza (wg J. Catalona, *New Engl J Med* 1994; 331: 996-1004) przedstawiono w tab. 5.

## PIŚMIENNICTWO

1. Borkowski A, Borówka A (red.). *Choroby gruczołu krokowego*, PZWL 1997; 227-393.
2. Patrick C. Walsh, et al. *Campbell's Urology* – 7th ed., 2487-658.
3. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. *Prostate Cancer*. Mosby 1996.
4. Borówka A (red.). *Rak stercza – obecne poglądy na diagnostykę i terapię. Teoria i jej zastosowanie praktyczne*. Referaty wygłoszone w czasie spotkania naukowego zorganizowanego przez Astra-Zeneca. Ronneby Brunn, Szwecja, 2-3.06.2000.
5. Macfarlane MT (wyd. I polskie pod red. M. Kazonia). *Urologia*. Urban & Partner 1997; 146-59.
6. Kuligowska E, Cieszanowski A. *Ultrasonografia gruczołu krokowego*. Ultrasonografia Praktyczna, T. 5, Gdańsk 1997.

Ryciny: 1., 3., 4., 5., 6., 7., 8. przytoczono za pozycją [3] piśmiennictwa.

Ryc. 2. przytoczono za pozycją [2] piśmiennictwa.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Roland Dadej** FEBU  
Katedra i Klinika Urologii  
Akademia Medyczna  
ul. Szwajcarska 3  
61-285 Poznań  
tel./fax (061) 873 92 37  
e-mail: Roland@Pharmanet.com.pl