

dr n. med. Roman Sosnowski<sup>1</sup>

dr hab. n. med. Jakub Dobruch<sup>2</sup>

dr n. med. Marta Skrodzka<sup>3</sup>

dr n. med. Joanna Didkowska<sup>4</sup>

dr n. med. Urszula Wojciechowska<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup> Oddział Urologii Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku, Klinika Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Otwocku

<sup>3</sup> Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Rak gruczołu krokowego – istotny problem epidemiologiczny i kliniczny we współczesnej medycynie

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem diagnostyczno-kliniczny współczesnej uroonkologii. Obserwowana w ostatnich latach narastająca zachorowalność przy braku oczekiwanego zmniejszenia umieralności nakazuje poszukiwanie nowych metod diagnostycznych, umożliwiających nie tylko wykrycie raka, ale przede wszystkim wskazanie chorych, którym wdrożone leczenie przyniesie ewidentne korzyści zdrowotne. Mimo przeprowadzenia kilku dużych badań przesiewowych i wykazania w części z nich ewidentnych zysków polegających na zmniejszeniu odsetka umieralności, populacyjne badanie w kierunku raka gruczołu krokowego nadal nie jest zalecaną formą postępowania. Wprowadzenie nowych minimalnie inwazyjnych technologii w leczeniu chorych na ten nowotwór umożliwiło zminimalizowanie powikłań, a jednocześnie uzyskanie lepszych wyników leczenia.

Po przeczytaniu artykułu Czytelnik powinien:

- przedstawić trendy zapadalności na raka gruczołu krokowego
- wymienić dylematy związane z rozpoznawaniem raka gruczołu krokowego
- przedstawić strategię leczenia operacyjnego chorych na raka gruczołu krokowego

CELE ARTYKUŁU

## EPIDEMIOLOGIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

W ostatnich latach rak gruczołu krokowego (PCa – prostate cancer) stał się istotnym problemem epidemiologicznym, diagnostycznym i leczniczym. Brak wyraźnych, jednoznacznych wytycznych postępowania wynika z:

- niedoskonałych narzędzi diagnostycznych
- niejednorodnej biologii nowotworu determinującej rozwój i różnorodną manifestację kliniczną

- niejednoznacznych wskazań do postępowania zachowawczego – aktywnej obserwacji bądź aktywnego leczenia: minimalnie inwazyjnego, radykalnego lub systemowego.

W ostatnich latach prowadzono wiele badań mających na celu wyjaśnienie tych wątpliwości.

Jednym z ważniejszych problemów dotyczących PCa jest wykrywanie i leczenie cho-

rych na nowotwór niemający znaczenia klinicznego, czyli taki, który jeśli nie zostałby wykryty, nie wywołałby żadnych objawów ani nie wpłynąłby na losy chorego (jego przeżycie). Optymalizacja użycia narzędzi diagnostycznych mająca na celu skuteczne wykrywanie raka o istotnym znaczeniu klinicznym z jednoczesnym uniknięciem zbyt agresywnej diagnostyki, powikłań będących jej następstwem, jak również niekorzystnych skutków leczenia radykalnego – jest przedmiotem wielu prac w urologii.<sup>1,2</sup>

Rak gruczołu krokowego jest obecnie najczęstszym nowotworem w Europie. Stwierdza się go u 96 spośród 100 000 mężczyzn, podczas gdy raka płuca u 59, a raka jelita grubego u 56. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2011 r. w Polsce nowotwór ten stanowił 14% zachorowań, co plasuje go na drugim miejscu po nowotworze płuca. W ostatnich trzech dekadach liczba zachorowań na PCa dynamicznie wzrastała, osiągając w 2011 r. ponad 10 000, wzrost ten był zatem około 5-krotny (tab. 1). Zwiększa się również liczba zgonów.

Od 1985 r. obserwowany jest nieznaczny wzrost umieralności z powodu PCa. Nowotwór ten w krajach rozwiniętych jest przyczyną 9,5% zgonów, a w Polsce 8% zgonów populacji męskiej umierającej z przyczyn onkologicznych.<sup>3</sup>

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia PCa jest wiek. Nowotwór ten stanowi zatem szczególnie istotny problem medyczny w krajach rozwiniętych, w których rosnąca długość życia zwiększa udział osób starszych w populacji. Do pozostałych czyn-

ników ryzyka należą: obciążenie rodzinne (PCa w rodzinie), rasa czarna oraz otyłość i dieta wysokotłuszczowa.

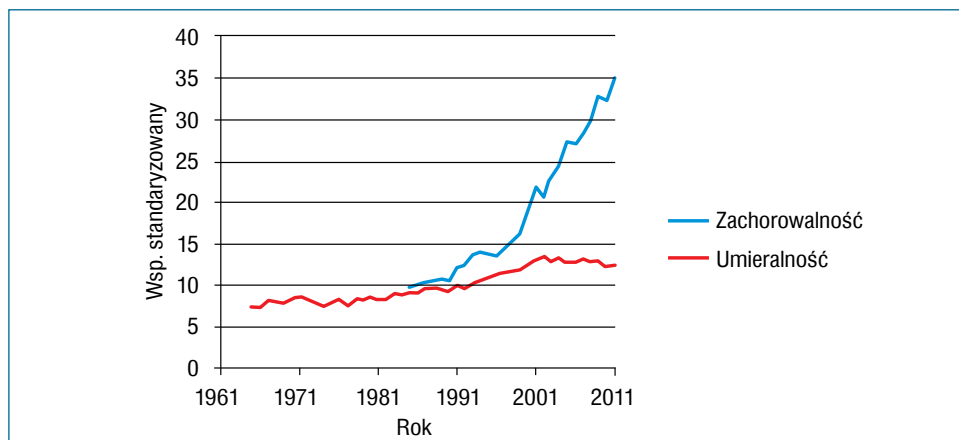
Zachorowalność na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego u mężczyzn w Polsce rosła gwałtownie w ostatnich dwóch dekadach, a tempo wzrostu wyraźnie zwiększyło się (ryc. 1). Wzrost umieralności utrzymywał się do końca XX wieku, po czym w ostatnich latach nastąpiła jej stabilizacja (ryc. 1).

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem o dobrym rokowaniu. Roczne przeżycia względne wynoszą w Polsce blisko 90%, a pięcioletnie ponad 75% (ryc. 2).

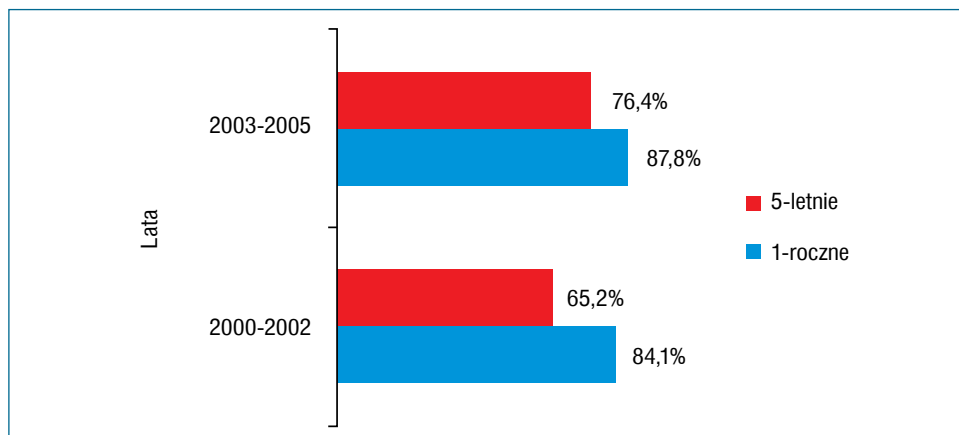
Nowotwór ten bardzo rzadko ujawnia się przed 50 r.ż. (poniżej 1% przypadków), a ponad połowa chorych w momencie rozpoznania ma co najmniej 70 lat (ryc. 3). Jednocześnie u bardzo wielu mężczyzn zmarłych z innych powodów badania sekcyjne ujawniają występowanie bezobjawowych ognisk raka w gruczole krokowym. Szacuje się, że dotyczy to około 50% mężczyzn między 60 a 70 r.ż. W większości przypadków nowotwór ten nigdy nie ujawnia się w postaci wywołującej objawy kliniczne, może jednak zostać wykryty dzięki oznaczeniu stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA – prostate-specific antigen) i ocenie patomorfologicznej wycinków tkanki gruczołu pobranych w trakcie biopsji igłowej. Częstość wykrywania PCa jest pochodną rzeczywistej częstości jego występowania oraz intensywności i jakości badań mających prowadzić do wczesnego wykrycia tego nowotworu. Zjawisko to dobrze ilustruje prze-

**Tabela 1.** Zachorowalność i umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1980-2011

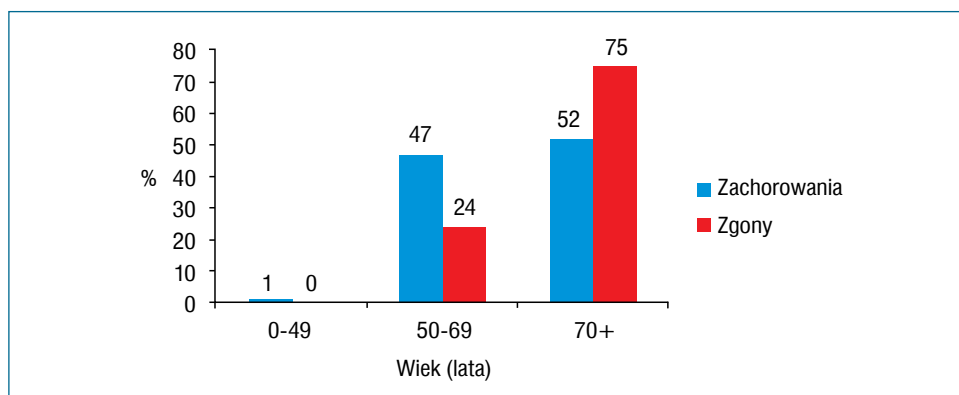
| ROK         | ZACHOROWALNOŚĆ |                     |                             |    |
|-------------|----------------|---------------------|-----------------------------|----|
|             | LICZBA CHORYCH | WSPÓŁCZYNNIK SUROWY | WSPÓŁCZYNNIK STANDARYZOWANY | %  |
| 1980        | 1731           | 10,0                | 9,1                         | 5  |
| 1985        | 2010           | 11,1                | 9,9                         | 5  |
| 1990        | 2273           | 12,2                | 10,8                        | 5  |
| 1995        | 3149           | 16,8                | 13,9                        | 6  |
| 2000        | 4598           | 24,5                | 18,7                        | 8  |
| 2005        | 7095           | 38,4                | 27,3                        | 11 |
| 2011        | 10 318         | 55,3                | 35,1                        | 14 |
| UMIERALNOŚĆ |                |                     |                             |    |
| 1965        | 895            | 5,9                 | 7,5                         | 5  |
| 1970        | 1181           | 7,5                 | 8,5                         | 5  |
| 1980        | 1687           | 9,7                 | 8,7                         | 5  |
| 1990        | 2050           | 11,0                | 9,4                         | 5  |
| 2000        | 3147           | 16,8                | 12,6                        | 7  |
| 2011        | 4085           | 21,9                | 12,5                        | 8  |



Rycina 1. Zachorowalność i umieralność na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2011



Rycina 2. Wskaźniki przeżyć względną chorych na raka gruczołu krokowego w Polsce



Rycina 3. Częstość zachorowań i zgonów na raka gruczołu krokowego w wybranych grupach wieku w Polsce w 2011 roku

bieg krzywej przedstawiającej współczynniki zachorowalności na PCa w kolejnych latach w Stanach Zjednoczonych. We wczesnych latach 90. XX wieku zanotowano tam znaczny wzrost liczby wykrytych zachorowań na PCa związany z wprowadzeniem oznaczania stężenia PSA. W kolejnych latach wartość współczynnika zachorowalności zmniejszyła się i od tego czasu utrzymuje się na niemal stałym poziomie, około dwukrotnie wyższym niż przed wprowadzeniem oznaczania stężenia PSA. Oznacza to, że po wprowadzeniu badań PSA początkowo wykryto dużą liczbę raków

występujących w populacji (prawdopodobnie od wielu lat), a w kolejnych latach wykrywano tylko nowe przypadki. Podwojenie liczby zachorowań w porównaniu do epoki sprzed wprowadzenia badań PSA jest związane z dodatkowym wykrywaniem nowotworów bezobjawowych ujawniających się jedynie wzrostem stężenia PSA.<sup>4</sup>

#### DYLEMATY DIAGNOSTYCZNE PCA

PSA jest obecnie jedynym markerem rutynowo stosowanym w diagnostyce i monitorowaniu postępu PCa oraz oceny skuteczności

## DRE i PSA

Obecne narzędzia diagnostyczne, czyli DRE i oznaczanie stężenia PSA, nie są doskonałe.

leczenia dotkniętych nim chorych. PSA jest proteazą serynową produkowaną niemal wyłącznie przez komórki nabłonkowe gruczołu krokowego. Ze względu na swoistość narządową niezwiązaną z rozwojem nowotworu nie jest jednak markerem doskonałym. Rutynowe użycie PSA jako testu przesiewowego raka gruczołu krokowego według ustalonych protokołów uwzględniających monitorowanie zmniejsza śmiertelność chorych na PCa.<sup>5,6</sup> Stosowane obecnie narzędzia diagnostyczne, czyli oznaczanie PSA oraz palpacyjne badanie gruczołu krokowego przez odbytnicę (per rectum, DRE – digital rectal examination) nie są jednak doskonałe ani nawet optymalne. Przesiewowe oznaczanie stężenia PSA jest swoiste dla chorób gruczołu krokowego, ale jego zwiększenie nie świadczy bezpośrednio o obecności raka. Wzrost stężenia PSA w surowicy bywa następstwem wielu czynników niezwiązanych z nowotworzeniem, takich jak powiększenie objętości gruczołu krokowego w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, DRE, działania instrumentalne w obrębie cewki moczowej (cystoskopia lub cewnikowanie), aktywność seksualna, zapalenie gruczołu krokowego. Ogranicza to swoistość oznaczania PSA jako testu przesiewowego.<sup>7</sup> Ustalenie wskazań do biopsji i wybór chorych, którym jej wykonanie mogłoby przynieść korzyść, nie jest proste i jednoznaczne, zwłaszcza jeśli stężenie PSA nie przekracza 10 ng/ml. Zmiana guzowata jest wyczuwalna podczas DRE, gdy jest umiejscowiona w części gruczołu dostępnej badaniu, a jej objętość przekracza 0,2 ml. Czynnikiem dodatkowo ograniczającym wartość DRE jest możliwość wyczuwania palcem stwardnień powstałych w następstwie przebytej biopsji lub zapalenia gruczołu krokowego. Obecnie podejmowanie decyzji o wykonaniu biopsji jest pewnego rodzaju balansowaniem między niepotrzebną diagnostyką, nadwykrywalnością a ryzykiem niewykrycia PCa mającego znaczenie kliniczne. Dlatego wyzwania współczesnej diagnostyki raka gruczołu krokowego to ograniczenie liczby niepotrzebnych biopsji i wyłonienie mężczyzn z PCa nieistotnym klinicznie.<sup>8-10</sup>

Głównym problemem jest wykrywanie i leczenie nowotworów niemających znaczenia klinicznego, czyli tych, które nierozpoznane i nieleczone nie wywołałyby żadnych objawów klinicznych, nie wpłynęłyby na codzienne funkcjonowanie mężczyzn ani nie stałyby się przyczyną śmierci. Podczas badań autopsyjnych mężczyzn zmarłych w 7 lub 8 dekadzie życia PCa nieme klinicznie stwierdza się u około 80% z nich.<sup>11</sup> Wykrycie tego nowotworu u mężczyzny zamienia lata jego

życia bez nowotworu na lata z PCa, co powoduje obniżenie jego nastroju, frustrację oraz lęk przed rozwojem choroby, jeśli zostanie ona jedynie poddana obserwacji. Presja i stres wywołane życiem z nowotworem narażają pacjentów na podejmowanie decyzji o niepotrzebnym leczeniu lub zbyt wczesnym jego rozpoczynaniu. Z kolei w pewnej grupie mężczyzn, u których wykonuje się diagnostyczną biopsję według jednego z obowiązujących algorytmów decyzji klinicznej (kombinacja DRE i PSA), a patomorfologiczna ocena wycinków tkankowych nie wykazuje PCa, nie ma pewności, że nowotwór u nich nie występuje lub nie zostanie wykryty w przyszłości. Część z nich jest więc poddawana dalszej zbyt agresywnej diagnostyce, która naraża ich na możliwość wystąpienia powikłań, takich jak krwawienie, krwiomocz lub septyczne zakażenie układu moczowego.

Jedną z metod mających na celu ograniczenie wykrywalności nieznaczącego klinicznie nowotworu i unikanie niepotrzebnych biopsji jest identyfikacja mężczyzn z grupy obciążonej dużym ryzykiem rozwoju PCa, czyli stratyfikacja ryzyka. W myśl tej zasady ryzyko rozwoju PCa powinno być szacowane indywidualnie.<sup>12</sup> Wyniki European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)<sup>1</sup> wskazują, że dodatnia wartość przepowiadająca (PPV – positive predictive value), czyli odsetek mężczyzn z dodatnim wynikiem testu, którzy rzeczywiście są chorzy, wynosi 24% w przypadku wartości odcięcia PSA  $\geq 3$  ng/ml w porównaniu z 10% przy wartości odcięcia 1,0 ng/ml.

## BADANIA PRZESIEWOWE MAJĄCE NA CELU WCZESNE WYKRYCIE PCA

Od wielu lat prowadzona jest dyskusja na temat potrzeby wdrożenia badań przesiewowych mających na celu rozpoznanie PCa na etapie, na którym nie wywołuje on dolegliwości i jest ograniczony do gruczołu krokowego.<sup>13</sup> Istnieje obawa, że upowszechnienie badań służących wczesnemu wykrywaniu PCa opartych na oznaczaniu PSA i coraz częstsze stosowanie tzw. rozszerzonej biopsji gruczołu krokowego, polegającej na pobraniu znacznie większej liczby wycinków niż podczas biopsji sekstantowej, uznawanej poprzednio za standardową, mogą przyczynić się do niepotrzebnego rozpoznawania niewielkich ognisk PCa niemających znaczenia klinicznego. Następstwem tak agresywnego postępowania diagnostycznego jest tzw. nadrozpoznawalność (overdiagnosis) PCa. Uważa się, że mężczyźni, u których wykrywa się taki nowotwór, nie umrą z tego powodu.

Po upływie kilku lat od rozpoczęcia skutecznego działania programu badań przesiewowych obserwuje się stopniowe zmniejszenie śmiertelności swoistej dla PCa. Wprowadzenie powszechnego oznaczania stężenia PSA w Stanach Zjednoczonych na początku lat 90. ubiegłego wieku przyczyniło się do zwiększenia rozpoznawalności PCa i do korzystnej zmiany charakterystyki onkologicznej raków nowo rozpoznanych, a więc do zwiększenia liczby chorych, których można poddać leczeniu radykalnemu. Zmalała liczba chorych na zaawansowanego PCa, natomiast liczba chorych na raka klinicznie ograniczonego do gruczołu krokowego istotnie zwiększyła się. Od tamtej pory liczba nowych rozpoznań PCa utrzymuje się na podobnym poziomie, nieco większym od obserwowanego zanim zaczęto stosować PSA, natomiast umieralność z powodu tego nowotworu w Stanach Zjednoczonych nieznacznie maleje.<sup>4</sup>

Pod koniec ubiegłego stulecia rozpoczęto realizację dwóch wyjątkowych, bo obejmujących tysiące mężczyzn, wielośrodkowych randomizowanych prób klinicznych mających na celu określenie znaczenia badań przesiewowych ukierunkowanych na wczesne wykrywanie PCa. W Europie było to wspomniane już ERSPC, zaś w Stanach Zjednoczonych Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO). Zasadniczym celem tych badań była ocena skuteczności badań przesiewowych mierzona zmniejszeniem umieralności z powodu PCa. Przed kilkoma laty na łamach „The New England Journal of Medicine” opublikowano pierwsze wyniki tych badań dotyczące umieralności uczestniczących w nich mężczyzn.<sup>1,14</sup> Badanie PLCO nie wykazało, by ocena przesiewowa polegająca na corocznym oznaczaniu stężenia PSA i wykonywaniu DRE wpływała na zmniejszenie umieralności w badanej grupie. Z badania europejskiego wynikało natomiast, że oznaczanie PSA co cztery lata skutkuje zmniejszeniem swoistej dla PCa umieralności badanych mężczyzn o 20% w porównaniu z mężczyznami, którzy nie zostali objęci oceną przesiewową. Niestety, badanie to wykazało również, że uratowanie jednego badanego przed zgonem z powodu PCa wymaga oceny 1410 mężczyzn (NNS – number needed to screen) oraz leczenia z powodu PCa aż 48 mężczyzn (NNT – number needed to treat). Z tych powodów większość towarzystw lekarskich, w tym European Association of Urology (EAU) oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), nie zalecają prowadzenia populacyjnych badań przesiewowych ukierunkowanych na wczesne wykrywanie PCa. Zachęcają natomiast do pro-

pagowania wczesnego rozpoznawania PCa wśród mężczyzn świadomych zalet i wad, które się z nim wiąże.

Badanie ERSPC prowadzone jest w wielu krajach europejskich. Schemat realizacji programu badania i wiek uczestniczących w nim mężczyzn są w różnych krajach nieco odmienne. Celem ERSPC nie było wykazanie różnic w umieralności mężczyzn poddanych badaniom przesiewowym w różnych krajach. Niemniej, ze względu na różnice metodologiczne, w ramy ERSPC ujęto jedynie wspólne części badań prowadzonych w różnych populacjach europejskich. Niedawno opublikowano wyniki badania prowadzonego w Szwecji (Göteborg RCT). Ujawniło ono, że ocena przesiewowa w kierunku PCa przyczynia się do zmniejszenia umieralności swoistej dla tego nowotworu prawie o 50%.<sup>15</sup> Ryzyko względne (RR – relative risk) zgonu z powodu PCa wyniosło w tym badaniu 0,56 i było znacznie mniejsze niż w ERSPC, w którym wyniosło ono 0,80. Ryzyko zgonu z powodu PCa w badaniu PLCO nie różniło się istotnie między mężczyznami poddanymi ocenie przesiewowej a poddanymi jedynie obserwacji.

Na przykładzie badania szwedzkiego można tłumaczyć istnienie poważnych różnic między trzema opisywanymi w tym artykule pracami, które jednocześnie odzwierciedlają dylematy współczesnej urologii związane z PCa. Każde z tych badań prowadzono prospektywnie z udziałem tysięcy mężczyzn, których przydzielano losowo do jednej z dwóch grup: uczestników ocenianych przesiewowo (grupa badana) lub jedynie obserwowanych (grupa kontrolna). Wszystkie badania spełniają zatem kryteria medycyny opartej na dowodach (EBM – evidence based medicine), którymi określa się randomizowane badania kliniczne (RCT – randomized clinical trial) o najwyższej jakości i wiarygodności (dowody na poziomie A). Jednocześnie każda z tych prac przyniosła odmienne wyniki. Istnieje kilka możliwości wytłumaczenia tego zjawiska. W rozważaniach przedstawionych niżej wyniki uzyskane w ERSPC i PLCO będą odnoszone do badania przeprowadzonego w Szwecji.

W niektórych krajach, w tym w Szwecji, mężczyzn będących potencjalnymi kandydatami do badania przydzielano najpierw losowo do jednej z grup. Później informowano ich o istocie badania i proszono o wyrażenie zgody na wzięcie w nim udziału. Odminną politykę stosowano wobec mężczyzn kwalifikowanych do uczestnictwa w badaniach PLCO i ERSPC. Dzięki temu w badaniu szwedzkim uzyskano wiarygodniejszą reprezentację po-

## ERSPC i PLCO

Celem badań ERSPC i PLCO była ocena skuteczności badań przesiewowych mierzona zmniejszeniem umieralności z powodu PCa.



pulacji mężczyzn w obu badanych grupach. Wiek mężczyzn uczestniczących w omawianych badaniach był różny. Mediana wieku uczestników badania szwedzkiego wyniosła 56 lat i była o co najmniej 4 lata mniejsza niż mediana wieku uczestników ERSPC i PLCO. Ponadto stężenie PSA, które stanowiło wskazanie do biopsji gruczołu krokowego, było w badaniu szwedzkim najmniejsze i wynosiło początkowo 3,0 ng/ml, ostatecznie 2,5 ng/ml.

Odstęp między kolejnymi badaniami przesiewowymi mógł również mieć istotne znaczenie. W badaniu szwedzkim kolejne oznaczenia PSA wykonywano co dwa lata, w badaniu europejskim co cztery lata, a w badaniu amerykańskim rokrocznie. Teoretycznie prawdopodobieństwo wykrycia agresywnych postaci raka, tzn. zagrażających skróceniem życia, jest większe, jeśli badanie PSA jest wykonywane częściej. Niestety, w PLCO mimo najczęstszego wykonywania testów przesiewowych odsetek mężczyzn, których poddano ostatecznie biopsji stercza [ponieważ wynik badania przesiewowego (PSA, DRE) był dodatni i wskazywał zatem na możliwość istnienia PCa oraz stanowił wskazanie do biopsji] był najniższy wśród omawianych prób. Odsetki te wyniosły w PLCO, ERSPC i w badaniu szwedzkim odpowiednio 30-40, 85,8 i 93%. Ponownie szanse na wykrycie PCa u mężczyzn poddanych badaniu przesiewowemu były największe w badaniu szwedzkim.

Odmienne przedstawiały się również zachowania mężczyzn zakwalifikowanych do grupy kontrolnej (w tej grupie teoretycznie nie oznaczano stężenia PSA bez powodu). Niemniej, w obliczu dostępnej powszechnie wiedzy dotyczącej PSA, wielu z nich decydowało samodzielnie o oznaczeniu tego markera mimo braku dolegliwości mogących świadczyć o istnieniu PCa. W ten sposób różnicowanie grupy kontrolnej i badanej uległo zatarciu, co musiało wpłynąć niekorzystnie na wiarygodność wyników danego badania. Zjawisko to określa się mianem zanieczyszczenia (contamination). Wielkość tego zanieczyszczenia w badaniu PLCO wyniosła co najmniej 38%, a w badaniu szwedzkim tylko 3%. Aż u 44,1% mężczyzn nieobjętych oceną przesiewową w badaniu PLCO oznaczono PSA co najmniej raz zanim włączono ich do badania, co znaczy, że u wielu z nich nie należało spodziewać się w toku próby stwierdzenia zaawansowanych postaci PCa, które mogłyby doprowadzić do zgonu. Można przyjąć, że prawie połowa mężczyzn z grupy kontrolnej w ramach PLCO przeszła tzw. ocenę poprzedzającą test przesiewowy (pre-

-screening). Mimo objęcia randomizacją wśród 76 693 uczestników PLCO zarejestrowano 174 zgony (0,23%), zaś w badaniu szwedzkim liczby te wyniosły odpowiednio 19 904 i 122 (0,61% zgonów).

Analiza zmian umieralności swoistej dla PCa w badaniu szwedzkim wykazała, że znamienna różnica między grupami pojawia się dopiero po 10 latach. Badanie to cechuje się najdłuższym okresem obserwacji spośród trzech omawianych prób. Warto jednak podkreślić, że swoista dla PCa umieralność w krajach biorących udział w badaniu europejskim jest największa w Szwecji. Gdyby z analizy wyników ERSPC usunąć dane szwedzkie, różnice między badanymi grupami nie byłyby znamienne. Wpływ programu badań przesiewowych będzie najwyraźniejszy w odniesieniu do chorób mających duże znaczenie epidemiologiczne. W Szwecji z pewnością można do nich zaliczyć PCa.

Inną istotną konsekwencją prowadzenia oceny przesiewowej w kierunku PCa jest ograniczenie odsetka mężczyzn, u których rozpoznaje się zaawansowane postaci raka. W badaniu szwedzkim wdrożenie leczenia hormonalnego, które stosuje się u chorych na zaawansowanego PCa, było konieczne u 103 (1%) mężczyzn poddanych ocenie przesiewowej i u 182 (1,8%) mężczyzn z grupy kontrolnej. Ostatecznie w tym badaniu wyliczono, że po upływie 14 lat NNS i NNT wyniosły odpowiednio 293 i 12. Analogiczne liczby ustalone po przeprowadzeniu metaanalizy badań dotyczących wykonywania przesiewowej mammografii w poszukiwaniu raka piersi wyniosły 377 i 10.<sup>16</sup>

Mimo zachęcających wyników prób klinicznych opisanych w tym artykule prowadzenie powszechnych badań przesiewowych mających na celu wczesne wykrywanie PCa pozostanie przez najbliższe lata w sferze dyskusji prowadzonych w ramach dyskusji naukowych. Nadal pozostanie bowiem wiele nierozwiązanych zagadnień. Których mężczyzn należy poddać ocenie przesiewowej? Jak często należy ich badać? Których z nich należy leczyć, a których poddać obserwacji? W jaki sposób należy ją prowadzić, by była bezpieczna? Kiedy należy ją zakończyć i zastosować leczenie radykalne? Jak zdefiniować progresję raka będącego przedmiotem obserwacji?

Prowadzenie badań przesiewowych w kierunku PCa przyczynia się ostatecznie do zmniejszenia śmiertelności swoistej dla tego nowotworu. Mimo to towarzystwa naukowe nie zalecają przesiewowego oznaczania stężenia PSA. Zamiast tego proponują wczesne

## Badania przesiewowe

Ocena przesiewowa w kierunku PCa pozwala m.in. zmniejszyć częstość rozpoznawania raka zaawansowanego.

wykrywanie PCa u mężczyzn świadomych ryzyka, które się z tym wiąże. Według zaleceń American Urological Association (AUA) powinni oni znać następujące dane pochodzące z omówionych wyżej badań:

- u 100-120 spośród 1000 mężczyzn ocenianych przesiewowo zostanie stwierdzone zwiększone stężenie PSA
- większość z nich zostanie z tego powodu poddana biopsji gruczołu krokowego i u co trzeciego z nich wystąpią działania niepożądane, takie jak ból, gorączka, krwawienie, zakażenie oraz kłopoty z oddawaniem moczu
- około 4% mężczyzn poddanych biopsji gruczołu krokowego będzie wymagało hospitalizacji z powodu powikłań zabiegu, głównie infekcyjnych
- biopsja ujawni raka u co czwartego mężczyzny
- większość z nich (90%) zostanie poddana leczeniu radykalnemu
- spośród 1000 mężczyzn poddanych ocenie przesiewowej u dwóch wystąpią poważne powikłania sercowo-naczyniowe, u jednego zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, u 29 zaburzenia wzdęcia, u 18 nietrzymanie moczu, a mniej niż 1% umrze z powodu działań niepożądanych ujawnionych w trakcie leczenia tych powikłań
- spośród 1000 mężczyzn, którzy nie zostaną poddani ocenie przesiewowej, pięciu umrze z powodu PCa w ciągu 10-14 lat
- spośród 1000 mężczyzn ocenionych przesiewowo czterech umrze z powodu PCa w ciągu 10-14 lat.

### KALKULATOR RYZYKA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Znane obecnie czynniki ryzyka mające znaczenie predykcyjne w PCa wykorzystuje się do tworzenia tzw. kalkulatorów ryzyka. Większość z nich uwzględnia wiek, stężenie PSA, obciążenia rodzinne, wynik DRE i wynik poprzedniej biopsji. Użycie tych czynników przewyższa dokładność pomiaru szacowania ryzyka od oceny opartej jedynie na stężeniu PSA.<sup>17-19</sup> Dane stanowiące podstawę kalkulatorów opierają się na silnych dowodach naukowych i pochodzą z przeprowadzonej w Rotterdamie części badania ERSPC. Jest to największa na świecie analiza, której celem było sprawdzenie, czy wczesne wykrywanie raka gruczołu krokowego za pomocą oceny PSA pozwoli uratować większą liczbę mężczyzn. Oceniano wiarygodność tego kalkulatora jako skutecznego narzędzia indywidualnego algorytmu diagnostycznego.<sup>20-23</sup> W Sekcji Rotterdamskiej ERSPC obserwowano wysoki stopień współ-

pracy zarówno wśród urologów, jak i pacjentów.<sup>24</sup> Zindywidualizowana strategia przesiewowa oparta na stratyfikacji grup ryzyka z wykorzystaniem dostępnych danych innych niż wartości PSA umożliwi znaczące zmniejszenie liczby niepotrzebnych biopsji gruczołu krokowego bez pominięcia nowotworów o znaczeniu klinicznym.<sup>25</sup> Wyniki te sugerują użycie markera PSA raczej jako składowej algorytmu kwalifikującego pacjentów do wykonania biopsji niż jako niezależnego narzędzia.

### LECZENIE CELOWANE

Doświadczenie z chorymi na raka nerki i raka piersi dowiodło, że skuteczne leczenie nie musi wiązać się z usunięciem całego narządu dotkniętego nowotworem. Wycięcie lub zniszczenie jedynie jego fragmentu zajętego przez raka nie powoduje uzyskania gorszych wyników, a jednocześnie pozwala uniknąć przykrych następstw leczenia radykalnego, takich jak nietrzymanie moczu i zaburzenia wzdęcia.

W ostatnich latach trwają badania nad możliwością wybiórczego zniszczenia ogniska nowotworu u chorych na PCa obciążonego małym ryzykiem. Wspomniano wcześniej, że u co trzeciego mężczyzny poddanego tzw. aktywnemu nadzorowi stwierdza się progresję PCa i jednak rozpoczyna leczenie radykalne. Aby uniknąć w toku nadzoru niepokoju związanego z niepodejmowaniem leczenia choroby nowotworowej i jednocześnie zapobiec wystąpieniu niepożądanych następstw jego wdrożenia, wprowadza się leczenie celowane (focal therapy) polegające na zniszczeniu jedynie fragmentu gruczołu krokowego, w obrębie którego stwierdza się ognisko dominujące (index lesion). W badaniach nad przydatnością takiego leczenia ocenia się różne metody ablacji raka, np. oddziaływanie na ognisko nowotworu skupioną wiązką fal ultradźwiękowych (HIFU – high-intensity focused ultrasound), śródtkankową termoterapię laserową, fotodynamiczną terapię naczyniową, lokalną brachyterapię lub stereotaktyczną radiochirurgię.<sup>26</sup>

Zastosowanie jednej z powyższych procedur może być powtórzone i nie jest przeszkodą do leczenia radykalnego. Metody małoinwazyjne próbuje się także wykorzystywać w przypadku miejscowej wznowy PCa po leczeniu radykalnym.<sup>27</sup> Niekorzystny wpływ wymienionych metod leczenia celowanego na jakość życia jest znikomy. Zgodnie z zaleceniami EAU chorych kwalifikowanych do leczenia technikami minimalnie inwazyjnymi należy poddać przekroczowej biopsji gruczołu krokowego, podczas której wycinki pobiera się w odstępach nie większych niż 5 mm w celu właściwego ustalenia po-

## Leczenie celowane

Leczenie to polega na zniszczeniu jedynie fragmentu gruczołu krokowego zawierającego ognisko dominujące PCa.

łożenia głównego ogniska raka i wykluczenia innych. Określenie roli rezonansu magnetycznego jako metody najlepiej odzwierciedlającej strukturę gruczołu krokowego, która mogłaby służyć ukierunkowaniu ablacji, wymaga prowadzenia dalszych prac. Jednocześnie autorzy zaleceń uznają leczenie celowane za eksperymentalną formę terapii chorych na PCa i sugerują, by prowadzić ją jedynie w ramach badań klinicznych.

## ZNACZENIE PROSTATEKTOMII RADYKALNEJ

Zasadniczym sposobem wyleczenia chorych na PCa jest zupełne (radykałne) usunięcie lub zniszczenie gruczołu krokowego zmienionego nowotworowo. Prostatektomia radykalna (PR) polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi i regionalnymi węzłami chłonnymi wykonanym metodą otwartą lub laparoskopową,<sup>28</sup> również z użyciem robota. Innym sposobem radykalnego leczenia chorych na PCa jest radioterapia w postaci napromienienia gruczołu krokowego z pól zewnętrznych (EBRT – external beam radiotherapy) lub napromieniania śródtkankowego (brachyterapia). Ostatnia z tych metod może przybrać formę brachyterapii niskodawkowej (LDR – low-dose radiotherapy) lub wysokodawkowej (HDR – high-dose radiotherapy).

Do PR lub radioterapii radykalnej można kwalifikować tylko tych chorych, których spodziewane przeciętne dalsze przeżycie potrwa odpowiednio co najmniej 10-15 i 10 lat. Wspomniano wcześniej, że umieralność swoista dla raka małego ryzyka jest w ciągu 10-15 lat niewielka. Zauważono jednak, że po przekroczeniu tego okresu wzrasta ona niemal trzykrotnie,<sup>29</sup> mimo że rak stwarza małe ryzyko. Wykazano również, że PR pozwala na uzyskanie znacząco lepszych wyników (mierzonych czasem przeżycia), szczególnie u względnie młodych mężczyzn (<65 lat).<sup>30</sup>

Zasadniczy wpływ na wybór metody radykalnego leczenia chorych na PCa ma stopień zaawansowania i złośliwości raka, a także oczekiwania chorego wyrażone po szczegółowym poinformowaniu go przez urologa o zaletach i wadach poszczególnych metod oraz trapiące chorego dolegliwości związane z chorobą gruczołu krokowego. Jeśli nowotwór jest ograniczony do gruczołu krokowego, wiodącą metodą leczenia radykalnego jest PR. Zauważono, że chorzy poddani RP, którzy uskarżali się na nasilone dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS – lower urinary tract symptom) wywołane przez łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH – benign prostatic hyperplasia), po operacji doświadczają istotnej poprawy,

przy czym zmniejszenie nasilenia LUTS obserwuje się dopiero po upływie 3-24 miesięcy od zabiegu.<sup>31</sup>

Doskonalenie technik wykorzystywanych do radykalnego leczenia chirurgicznego chorych na PCa, w tym zwłaszcza wprowadzenie tzw. anatomicznej PR<sup>32</sup>, pozwala na jedno- lub obustronne zachowanie u wybranych chorych pęczków nerwowo-naczyniowych, biegnących tuż przy gruczole krokowym struktur zawiadujących występowaniem wzdęcia prącia, a także umożliwia zachowanie mięśniowych zwieracza wewnętrznego cewki, co wybitnie zwiększa szansę szybkiego powrotu trzymania moczu po operacji. Innym czynnikiem poprawiającym precyzję prowadzonych zabiegów, a dzięki temu uzyskanie mniejszych odsetków powikłań, jest upowszechnienie techniki endoskopowego (laparoskopowego lub retroperitoneoskopowego) usuwania gruczołu krokowego (ERP – endoscopic radical prostatectomy), a ostatnio wprowadzenie ERP z użyciem robota (RALP – robot-assisted laparoscopic prostatectomy). Dzięki wspomnianemu rozwojowi technologii obecnie możliwe jest przeprowadzenie operacji z dostępu przez jeden port (LESS – laparo-endoscopic single-site surgery), co jeszcze bardziej przyczynia się do zwiększania atrakcyjności leczenia chirurgicznego z uwagi na zmniejszenie jego inwazyjności i zwiększenie bezpieczeństwa oraz ograniczenie ryzyka powikłań.<sup>33-36</sup>

Głównymi powikłaniami chirurgicznego usunięcia gruczołu krokowego są zaburzenia wzdęcia prącia lub zupełny zanik wzdęcia (ED – erectile dysfunction) oraz upośledzenie trzymania moczu. Nadzwyczajna staranność w preparowaniu w okolicy wierzchołka gruczołu krokowego z zachowaniem możliwie najdłuższego fragmentu cewki znajdującego się dogłównie od przepony moczowo-płciowej, a także operowanie z zachowaniem szyi pęcherza i wytworzenie szczelnego zespolenia pęcherzowo-cewkowego stwarzają bardzo dużą szansę na uniknięcie nietrzymania moczu lub przywrócenie panowania nad mikcją wkrótce po operacji. Należy dobitnie podkreślić, że informując chorego o zaletach terapeutycznych PR, koniecznie trzeba mu jasno uświadomić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z operacją. Niewłaściwe byłoby przy tym oparcie tego przekazu na danych pochodzących z bogatego piśmiennictwa obejmującego zazwyczaj serie chorych operowanych przez wybitnie doświadczonych autorów. Przekaz musi uwzględnić doświadczenia własne urologa, który przeprowadzi operację. Ta sama uwaga odnosi się do radykalnej radioterapii.

## Prostatektomia radykalna

Wprowadzenie nowoczesnych technik chirurgicznych zwiększa precyzję PR i ogranicza ryzyko powikłań zabiegu.



Nietrzymanie moczu (NTM) o różnym nasileniu zdarza się po PR często. Jest ono następstwem wycięcia wraz z gruczołem krokowym zwieracza wewnętrznego cewki zbudowanego z włókien mięśniowych gładkich. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia NTM, należy zachować możliwie długi odcinek cewki moczowej. Sugeruje się, że unieruchomienie kikuta cewki przez przyszycie go do wcześniej podkutej obwodowej części splotu Santoriniego przyczynia się do poprawy utrzymania moczu po operacji.<sup>37</sup>

Należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia po PR obu wymienionych powyżej powikłań zależy m.in. od wieku operowanych mężczyzn. Prawdopodobieństwo nietrzymania moczu i zaburzeń wzrodu prącia jest tym mniejsze, im młodszy jest chory.<sup>38</sup>

Prostatektomia radykalna jest w Polsce najczęściej wykonywaną operacją uroonkologiczną, a liczba chorych leczonych tą metodą zwiększa się dynamicznie od czasu jej wprowadzenia. Liczba chorych poddanych PR w 2010 r. wyniosła 2411, u około 20% z nich operację wykonano techniką endoskopową, przy czym w niektórych ośrodkach urologicznych laparoskopowa PR jest metodą dominującą lub nawet wyłącznie stosowaną.<sup>39</sup>

Otwartą PR wykonuje się na ogół z dostępu załonowego pozaotrzewnowego. Niektórzy są zwolennikami PR wykonywanej z dostępu kroczonego.<sup>40</sup> Zalety tego dostępu ujawniają się szczególnie u chorych otyłych, jednak nie jest możliwe wykonanie rozległej limfadenektomii miednicznej.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy powiedzieć, że PCa stanowi istotny problem epidemiologiczny, diagnostyczny i leczniczy. Obserwowane narastanie zachorowań przy braku wyraźnego zmniejszenia umieralności jest zjawiskiem mającym wciąż wiele niejasnych przyczyn. Prowadzenie właściwej diagnostyki umożliwiającej wykrywanie tylko istotnych klinicznie raków, w tym ocena przesiewowa, nadal są tematem wielu badań. Udoskonalenie technologii wykorzystywanej w leczeniu operacyjnym skutecznie zmniejsza odsetki działań niepożądanych, zachowując skuteczność onkologiczną na bardzo wysokim poziomie.

Adres do korespondencji: dr n. med. Roman Sosnowski, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

© 2014 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

### Piśmiennictwo

- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
- Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2012 roku. *J Oncology* 2013;63:197-216.
- Neppi-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, et al. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol* 2012;23:1325-34.
- Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health* 2012;57:57-62.
- Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65:329-36.
- Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S2-S11.
- Van der Kwast TH. The trade-off between sensitivity and specificity of clinical protocols for identification of insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:469-71.
- Raja J, Ramachandran N, Munneke G, et al. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006;61:142-53.
- Seitz C, Palermo S, Djavan B. Prostate biopsy. *Minerva urologica e nefrologica = Italian J Urol Nephrol* 2003;55:205-18.
- Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer* 1977;20:680-8.
- McNaughton-Collins MF, Barry MJ. One man at a time--resolving the PSA controversy. *N Engl J Med* 2011;365:1951-3.
- Dobrucz J, Borowka A, Antoniewicz AA, et al. Screening study aiming at an early diagnosis of the prostatic cancer: related epidemiological problems and natural history of the disease. *Urol Pol* 2004;57:12-22.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
- Goetzsch PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009(4):CD001877.
- Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, et al. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol* 2009;5:1555-84.
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Research* 2008;14:4400-7.
- Schroder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54:274-90.
- Kranse R, Roobol M, Schroder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *The Prostate* 2008;68:1674-80.
- Roobol MJ, Schroder FH, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol* 2012;30:149-55.
- Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012;61:577-83.
- Oliveira M, Marques V, Carvalho AP, et al. Head-to-head comparison of two online nomograms for prostate biopsy outcome prediction. *BJU Int* 2011;107:1780-3.
- van Vugt HA, Roobol MJ, Busstra M, et al. Compliance with biopsy recommendations of a prostate cancer risk calculator. *BJU Int* 2012;109:1480-8.
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:79-85.
- Polasick TJ, Mouraviev V. Focal therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:269-74.
- Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381-7.
- Chłosta P, Drewa T, Jaskulski J. Laparoscopic radical prostatectomy with bladder neck and neurovascular bundles preservation: technique and surgical outcomes. *Post N Med* 2012;25:306-10.

- 
29. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
  30. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
  31. Prabhu V, Taksler GB, Sivarajan G, et al. Radical prostatectomy improves and prevents age dependent progression of lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2014;191:412-7.
  32. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160:2418-24.
  33. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037-63.
  34. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24:2003-15.
  35. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz AA, et al. Radical prostatectomy in Poland. *Urol Pol* 2005;58:108-11.
  36. Autorino R, Sosnowski R, De Sio M, et al. Laparo-endoscopic single-site surgery: recent advances in urology. *Central Eur J Urol* 2012;65:204-11.
  37. Campenni MA, Harmon JD, Ginsberg PC, et al. Improved continence after radical retropubic prostatectomy using two pubo-urethral suspension stitches. *Urol Int* 2002;68:109-12.
  38. Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, et al. Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *Urology* 2008;72:887-91.
  39. Borówka A, Dobruch J, Chłosta P. Urologia onkologiczna w Polsce. *Post N Med* 2012;25:371-86.
  40. Weldon VE. Technique of modern radical perineal prostatectomy. *Urology* 2002;60:689-94.