

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Redakcja:

Andrzej Borówka i Piotr Siedlecki

Zespół autorski:

*Andrzej Borówka, Piotr Siedlecki, Tomasz Demkow,
Iwona Skoneczna, Piotr Chłosta, Maciej Krzakowski*

Opracowanie przygotowane przez zespół ekspertów
Polskiego Towarzystwa Urologicznego
i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Spis treści

Rak nerki	227
Epidemiologia i etiologia	227
Diagnostyka	227
Leczenie	229
Piśmiennictwo	231
Rak pęcherza moczowego	232
Epidemiologia i etiologia	232
Diagnostyka	233
Leczenie	238
Obserwacja po leczeniu	245
Piśmiennictwo	247
Rak gruczołu krokowego	248
Epidemiologia i czynniki ryzyka	248
Charakterystyka kliniczna	249
Diagnostyka	249
Leczenie	253
Piśmiennictwo	266
Nowotwory złośliwe jądra	268
Epidemiologia i etiologia	268
Diagnostyka	268
Leczenie	271
Obserwacja po leczeniu	275
Programy chemioterapii	275
Piśmiennictwo	276

Rak nerki

Epidemiologia i etiologia

W 2000 roku w Polsce odnotowano 2045 zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn (wskaźnik struktury 3,6%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 8,9/100 000) i 1363 u kobiet (wskaźnik struktury 2,6%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 4,5/100 000). Nowotwory te rozpoznawane są najczęściej w 6. i 7. dekadzie życia, chociaż średni wiek zachorowań obniża się. Z powodu nowotworów nerki w 2000 roku zmarło w Polsce 1416 mężczyzn i 840 kobiet (odpowiednio, wskaźniki struktury 2,9% i 2,3%, standaryzowane współczynniki umieralności 6,1 i 2,4 na 100 000).

Na świecie i w Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory nerki (około 1,5-5,9% rocznie), co związane jest z rozwojem nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych i ich upowszechnieniem. U około 25-40% chorych rozpoznawane są w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania, jednak niemal 1/3 chorych ma objawowe przerzuty w chwili rozpoznania, a u niemal połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania.

Obserwowany trend w kierunku poprawy przeżycia chorych jest wyraźnie związany z niższymi stopniami zaawansowania (50-90% przeżyć 5-letnich dla choroby ograniczonej miejscowo, natomiast w grupie przerzutami odległymi 0-13%).

Udowodnionym czynnikiem etiologicznym jest palenie tytoniu, otyłość (zwłaszcza u kobiet) oraz ekspozycja na garbniki, metale ciężkie, takie jak kadm i trójchloroetylen oraz zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu ich przewlekłej niewydolności.

Diagnostyka

Objawy kliniczne

Klasyczna triada objawów (krwiomocz, ból i wyczuwalny guz w okolicy lędźwiowej) obecnie występuje tylko u 10% chorych, a częściej rozpoznawane są bezobjawowe guzy. Niekiedy pierwsze występują objawy przerzutów (ból w przebiegu przerzutów do kości, objawy adenopatii, objawy związane z przerzutami do płuc). U części chorych mogą występować objawy ogólne (gorączka, ubytek masy ciała i objawy kliniczne niedokrwistości).

Badania dodatkowe

W każdym przypadku wystąpienia krwiomoczu u chorego należy wykluczyć przyczynę nowotworową (Rycina 1). W diagnostyce raka nerki należy szczególnie uwzględnić następujące badania laboratoryjne:

- stężenie hemoglobiny i odczyn OB (czynniki prognostyczne),
- poziom kreatyniny,
- aktywność fosfatazy alkalicznej (przerzuty do wątroby i kości),
- poziom wapnia (objaw zespołu paraneoplastycznego).

Rutynowe badania obrazowe w diagnostyce raka nerki obejmują:

- rentgenogram (RTG) klatki piersiowej w dwóch projekcjach,

- badanie ultrasonograficzne (USG),
- komputerową tomografię (KT) jamy brzusznej z kontrastem,
- urografię (wskazania jedynie w przypadku niedostatecznej oceny w badaniu USG i KT; wykonywana obecnie rzadko).

Inne badania należy wykonywać jedynie w razie klinicznych wskazań: KT klatki piersiowej – podejrzenie przerzutu w RTG, badanie magnetycznym rezonansem (MR) – podejrzenie zajęcia żyły głównej dolnej lub w razie przeciwwskazań do wykonania KT, scyntygrafia kości – objawy (kliniczne i laboratoryjne) sugerujące obecność przerzutów, KT mózgu – kliniczne podejrzenie przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Badanie patomorfologiczne

Rozpoznanie ustalane jest w oparciu o histologiczne badanie usuniętego nowotworu. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających); rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej.

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania

Zalecana jest klasyfikacja TNM z 1997 roku (Tabela I), która różni się w porównaniu z TNM z 1992 roku.

Tabela I. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka nerki TNM (1997)

T – guz pierwotny

T_x – nie można ocenić guza pierwotnego

T₀ – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego

T₁ – guz o średnicy ≤ 7 cm w największym wymiarze, ograniczony do mięszu nerki

T₂ – guz o średnicy > 7 cm, lecz ograniczony do mięszu nerki

T₃ – guz nacieka naczynia żyłne lub nadnercze albo tkankę tłuszczową okołonerkową bez przekraczania powięzi Geroty

T_{3a} – guz nacieka nadnercze lub tkankę tłuszczową okołonerkową, lecz bez przekraczania powięzi Geroty

T_{3b} – guz makroskopowo wrasta w żyłę(y) nerkową lub żyłę główną dolną nie przekraczając poziomu przepony

T_{3c} – guz wrasta w żyłę główną dolną sięgając powyżej przepony

T₄ – guz przekracza powięź Geroty

N – okoliczne węzły chłonne

N_x – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N₀ – nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

N₁ – przerzut w pojedynczym węzle chłonnym (po jednej stronie)

N₂ – przerzuty w więcej niż jednym regionalnym węzle chłonnym

M – przerzuty odległe

M_x – nie można ocenić przerzutów odległych

M₀ – nie stwierdza się przerzutów odległych

M₁ – stwierdza się obecność przerzutów odległych

Stopnie zaawansowania klinicznego według Robsona (1969)

Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T1-2	N1	M0
	T3a-c	N0-1	M0
Stopień IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T każde	N2	M0
	T każde	N każde	M1

Leczenie

Leczenie pierwotne

Jedynie radykalne leczenie chirurgiczne może prowadzić do wyleczenia chorych na raka nerki (Rycina 1). Wyniki leczenia chirurgicznego uzależnione są od stopnia zaawansowania choroby. Standardowe postępowanie polega na wykonaniu radykalnej nefrektomii, w przypadku ograniczonych małych guzów (średnica poniżej 4 cm) można rozważać leczenie oszczędzające miąższ nerki. Poleca się wykonywanie adrenalektomii (szczególnie w przypadku guzów górnej części lub całej nerki), podczas gdy znaczenie limfadenektomii (poza jej wartością diagnostyczną) dla przeżycia chorych nie jest jednoznaczne. Nefrektomia paliatywna może być proponowana chorym w przypadku uciążliwych objawów (masywny krwiomocz, bóle, zespoły uciskowe). W przypadku pierwotnej obecności pojedynczego przerzutu (możliwego do wycięcia) można rozważać nefrektomię i chirurgiczne usunięcie przerzutu.

U 20-50% po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu (zwykle – w ciągu 3 lat po nefrektomii, najczęściej – przerzuty do płuc). Uzupełniające leczenie systemowe lub radioterapia uzupełniająca nie mają zastosowania u chorych na raka nerkowokomórkowego. Standardem postępowania pooperacyjnego jest obserwacja (Rycina 2).

Chorzy po nefrektomii z powodu raka nerkowokomórkowego wymagają obserwacji w celu wczesnego wykrycia ewentualnej wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych. Po 6 miesiącach od nefrektomii wskazane jest wykonanie diagnostyki jamy brzusznej. Rutynowa obserwacja (odstępów 4-6-miesięczne) obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz wykonywanie RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i badań czynnościowych wątroby, stężenia kreatyniny, mocznika i poziomu elektrolitów (w tym, wapnia).

Chorzy po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym mają do 10% ryzyka nawrotu miejscowego i z tego powodu wymagają szczególnej obserwacji.

Leczenie w stadium zaawansowanym

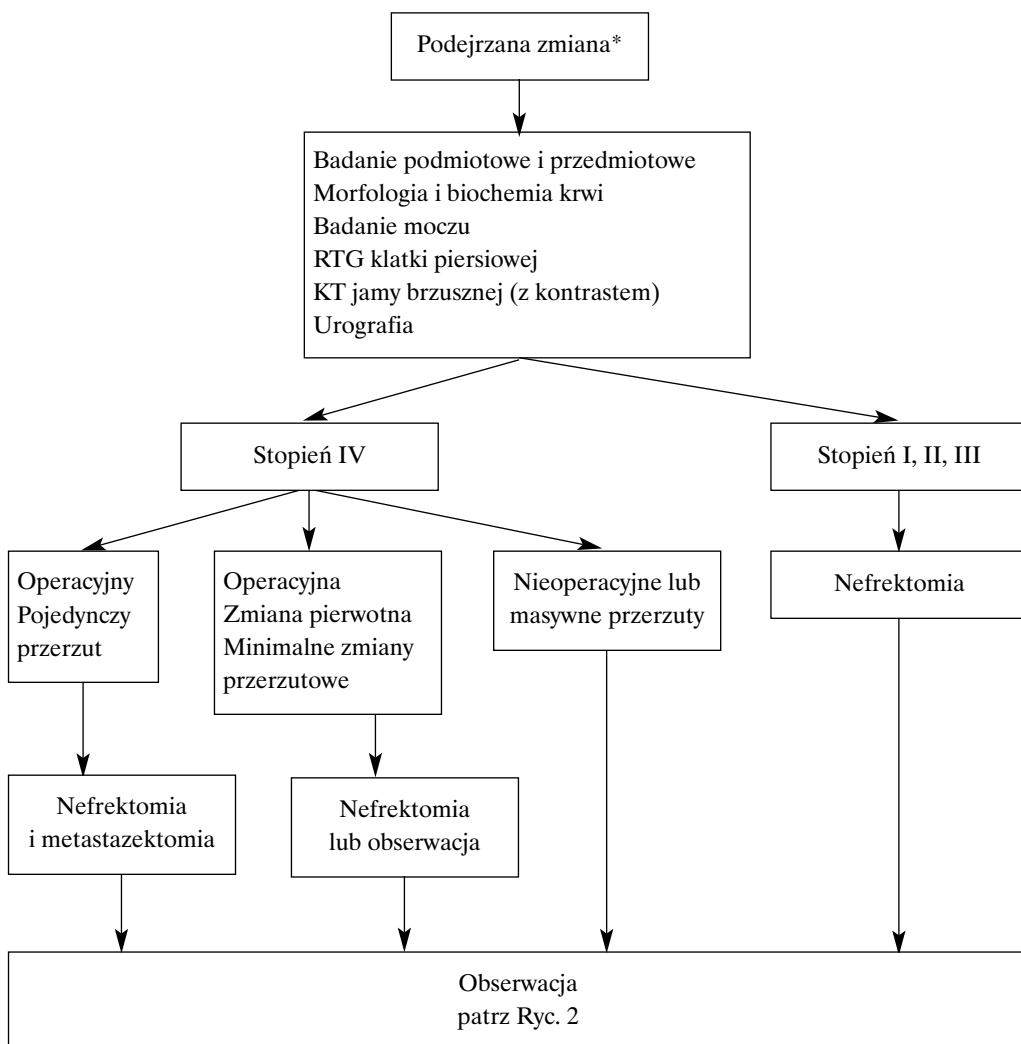
Leczenie systemowe ma ograniczoną wartość i może być rozważane jedynie u chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym, z niewielką masą nowotworu, z rozsiewem po długim okresie od nefrektomii.

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne z zastosowaniem immunoterapii nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń rekomendujących schemat immunoterapii i zdefiniowanie optymalnej dawki. Wskaźniki odpowiedzi na immunoterapię interferonem α (INF α) lub interleukiną 2 (IL-2) nie przekraczają 20%, dłuższe przeżycia są rzadko obserwowane, a toksyczność leczenia bardzo znaczna. Wobec braku ustalonego leczenia sys-

temowego postuluje się w codziennej praktyce stosowanie w przypadku rozsiewu najlepszego leczenia objawowego z wykorzystaniem radioterapii i leczenia chirurgicznego o założeniu paliatywnym. W miarę możliwości, wskazane jest leczenie chorych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. W przypadku planowanej immunoterapii u chorych z pierwotnym rozsiewem zaleca się wykonanie nefrektomii, gdyż poprawia to jej skuteczność.

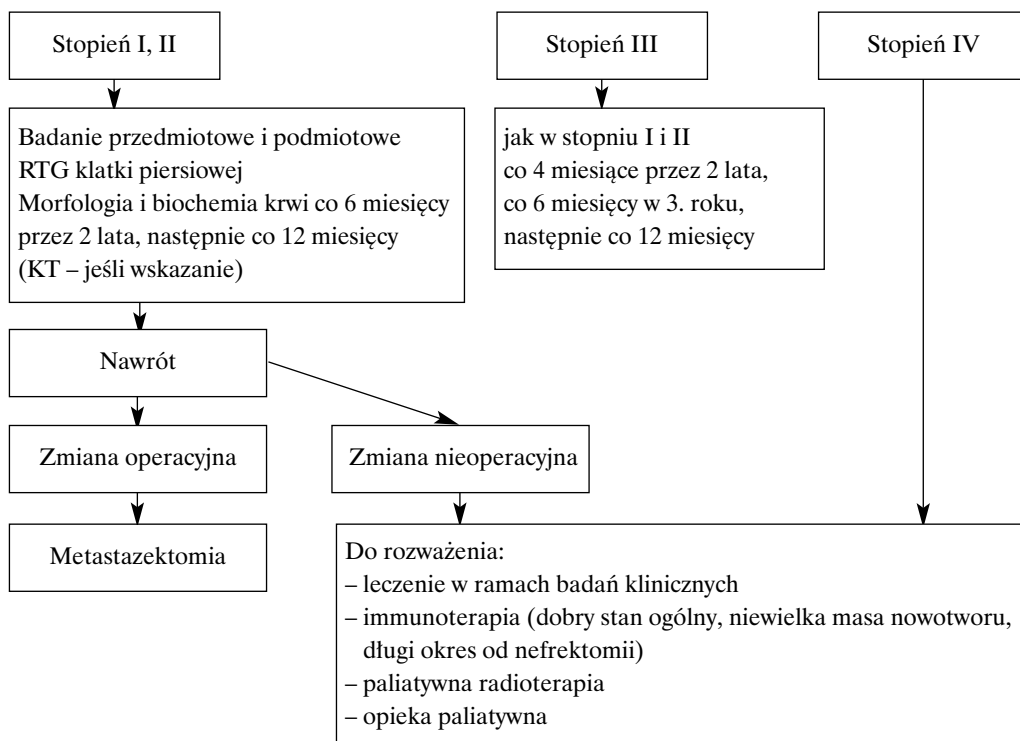
W przypadku rozpoznania wznowy miejscowej i/lub operacyjnych zmian przerzutowych celowe jest leczenie chirurgiczne. Chirurgiczne wycięcie przerzutu może być rozważane w przypadku pojedynczych zmian (płuca, mózg, kości), zwłaszcza u chorych z długim okresem między nefrektomią i wystąpieniem przerzutów odległych. Mogą prowadzić do długotrwałych przeżyć (około 35% przeżyć 5-letnich).

Rycina 1. Rak nerki – diagnostyka i leczenie



* diagnostyka krwimoczu (USG jamy brzusznej, cystoskopia)

Rycina 2. Rak nerki – obserwacja i leczenie nawrotów



Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2003.
- Dutcher J.: Current status of interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma and metastatic melanoma. *Oncology* 2002, 16 (supl. 13): 4-10.
- Greene F, Page D, Fleming I i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual* (wyd. 6). Springer-Verlag, New York, 2002.
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14-17.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-875.
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-417.
- Nathan PD, Eisen TG. The biological treatment of renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2002; 3: 89-96.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C i wsp. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1273-1278.
- Sokoloff MH, deKernion JB, Figlin RA, Belledegrun A. Current management of renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 284-298.
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F i wsp. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1649-1657.

Rak pęcherza moczowego

Epidemiologia i etiologia

W 2000 roku w Polsce zostały zarejestrowane 4543 nowe zachorowania na nowotwory pęcherza moczowego (w tym 3659 u mężczyzn – wskaźnik struktury 6,5%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 15,3/100 000 oraz 823 u kobiet – wskaźnik struktury 1,7%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 2,6/100 000). Z powodu nowotworów pęcherza moczowego w 2000 roku zmarło 2000 mężczyzn i 493 kobiety (odpowiednio, wskaźnik struktury – 4,2% i 2,5%, standaryzowany współczynnik umieralności – 8,3/100 000 i 1,2/100 000).

Istnieje potwierdzona zależność pomiędzy występowaniem raka pęcherza moczowego i czynnikami związanymi z zawodem wykonywanym przez chorego. Pierwszym czynnikiem karcinogennym, który zdefiniowano, były aminy aromatyczne. Do grup ryzyka, w których występuje styczność z tymi karcinogenami, należą pracownicy przemysłu drukarskiego, odlewni żelaza i aluminium, przemysłu barwników, gazownictwa i przemysłu gumowego. Zaleca się korzystanie ze standardowych kwestionariuszy w celu odnotowania w nich danych dotyczących przebiegu zatrudnienia chorych na raka pęcherza. Innym, istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego, jest palenie tytoniu. Z obserwacji długoterminowych oraz analiz wieloczynnikowych wynika, że palenie tytoniu prowadzi do zwiększenia śmiertelności z powodu raka pęcherza, chociaż znaczenie prognostyczne palenia jest pod tym względem mniejsze od znaczenia innych czynników, takich jak stopień zaawansowania, złośliwość, wielkość oraz wieloogniskowość guza. Wśród chorych z rozpoznaniem raka o wysokiej złośliwości (G3), częściej występują nałogowi palacze niż wśród chorych na raka o mniejszej agresywności. Czynniki sprzyjające występowaniu raka pęcherza moczowego przedstawiono w Tabeli II.

Tabela II. Czynniki sprzyjające występowaniu raka pęcherza moczowego

• palenie tytoniu
• alkoholizm
• przewlekłe drażnienie i stany zapalne (wyciekający pęcherz, uchyłki pęcherza)
• fenacetyna i jej pochodne
• bilharcjoza
• endemiczna rodzinna nefropatia bałkańska
• produkcja farb anilinowych
• przemysł gumowy (wulkanizacja opon, produkcja kabli z tworzyw sztucznych)
• narażenie na działanie pestycydów (rolnictwo)

Do znanych nieprawidłowości genetycznych związanych z rakiem pęcherza moczowego zaliczane są: ekspresja protoonkogenów *ras* i *myc*, ekspresja onkogenów związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu, mutacja genu *Rb* (zmniejszonej ekspresji towarzyszy większe ryzyko naciekania błony mięśniowej), mutacja genu *p53* (jądrowa nadekspresja białka *p53* wiąże się z większym ryzykiem progresji).

U około 75-85% chorych, rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta-Tis) lub podśluzowej (T1). U pozostałych 15-25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2-T4, N+). Postępowanie z chorymi na powierzchniowego raka pęcherza moczowego (ang. *superficial bladder cancer*; SBC) jest obecnie bardziej złożone niż poprzednio, przy czym występują różnice opinii, co do wstępnego postępowania diagnostycznego, leczenia i obserwacji po leczeniu.

Diagnostyka

Objawy kliniczne i badanie przedmiotowe

Najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest krwimocz. Nie istnieje udowodniona zależność pomiędzy nasileniem krwimoczu i wielkością oraz stopniem zaawansowania nowotworu. Krwimocz może mieć postać masywnego krwawienia makroskopowego lub krwinkomoczu wykrytego na podstawie rutynowego badania moczu. Każdy epizod krwimoczu lub krwinkomoczu oraz długotrwałych dolegliwości o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych (gwałtowna potrzeba oddania moczu, częstomocz, zaburzenia mikcji) w przypadku ujemnego wyniku posiewu moczu nakazuje przeprowadzenie badań w kierunku raka pęcherza moczowego.

Badania przesiewowe w celu wykrycia bezobjawowego krwimoczu nie znajdują uzasadnienia ze względu na zbyt niską wartość predykcyjną tego objawu (dodatnia wartość przepowiadająca wynosi zaledwie około 0,5%). Ewentualne uzasadnienie dotyczy populacji o wysokim narażeniu na działanie zawodowych czynników rakotwórczych.

Każdorazowo zaleca się badanie dwuręczne miednicy z badaniem palcem przez odbytnicę u mężczyzn i przez pochwę u kobiet. Przydatność badania przedmiotowego w rozpoznawaniu raka pęcherza moczowego jest ograniczona, ponieważ u około 85% chorych w chwili rozpoznania rak występuje pod postacią zmiany powierzchniowej.

Diagnostyka obrazowa i badania laboratoryjne

Badania obowiązkowe

- badanie przedmiotowe (z uwzględnieniem badania palcem przez odbytnicę i badania miednicy),
- USG nerek i pęcherza i/lub urografia,
- cystoskopia ze szczegółowym opisem guza (wymiarzy, umiejscowienie, wygląd – schemat/rycinę pęcherza należy dołączyć do opisu badania),
- badanie laboratoryjne moczu,
- badanie cytologiczne osadu moczu,
- elektroresekcja przezcewkowa połączona z biopsją tkanek z dna elektroresekcji, biopsją randomową pęcherza w przypadku dodatniego wyniku badania cytologicznego osadu moczu lub guza o znacznych rozmiarach lub zmian niebrodawczakowatych, biopsją sterczowego odcinka cewki moczowej w przypadku Tis pęcherza lub podejrzenia Tis).

Badania w naciekających guzach pęcherza moczowego i przy wskazaniach do leczenia radykalnego

- RTG klatki piersiowej
- urografia i/lub KT jamy brzusznej/miednicy
- USG wątroby
- scyntygrafia kości (w przypadku objawów klinicznych lub zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej)

U chorego zgłaszającego się z powodu krwiomoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi i moczu oraz RTG klatki piersiowej i USG przezpowłokową jamy brzusznej i narządów moczowych. Ujemny wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii.

W badaniu metodą urografii guzy znacznych rozmiarów mogą dawać obraz ubytku wypełnienia pęcherza. W przypadku guzów naciekających można dostrzec brak symetrii zarysów pęcherza w czasie jego wypełniania. Urografia ma także zastosowanie do wykrycia ubytków wypełnienia kielichów nerkowych, miedniczki i moczowodów oraz wodonercza, które mogą wskazywać na obecność raka moczowodu lub raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza w miejscu pęcherzowego ujścia moczowodu.

Badanie USG ma coraz większe zastosowanie we wstępnej diagnostyce obrazowej układu moczowego, ponieważ nie wymaga podania środka cieniującego (niekiedy reakcje alergiczne) i wykorzystuje czułe przetworniki (głowice) pozwalające na dokładniejsze obrazowanie górnych dróg moczowych i pęcherza. USG przezpowłokowa pozwala na wykrycie zmian rozrostowych nerek, rozpoznanie wodonercza i stwierdzenie ubytku wypełnienia wnętrza pęcherza moczowego.

Obrazowanie metodą KT stanowi część procesu diagnostycznego stosowanego do oceny stopnia naciekania raka pęcherza oraz zajęcia przez nowotwór miednicznych i brzusznych węzłów chłonnych. Nieprawidłowości o charakterze artefaktów, dotyczące tkanek okołopęcherzowych, ograniczają przydatność KT do określenia stopnia miejscowego zaawansowania guza. Mogą one być wynikiem zmian zapalnych powstałych w następstwie wcześniejszych elektroresekcji przezcewkowych guza i mogą przyczynić się do przeszacowania stopnia zaawansowania choroby. Badanie KT dostarcza wiarygodnych informacji o powiększeniu węzłów chłonnych, ale nie pozwala na rozpoznanie mikroskopowego charakteru limfadenopatii, co ogranicza czułość badania w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych.

Znaczenie kliniczne scyntygrafii kości wykonywanej przed cystektomią radykalną z powodu naciekającego raka pęcherza moczowego jest wątpliwe (wyjątek stanowią chorzy z podwyższoną aktywnością fosfatazy zasadowej lub odczuwający bóle kości).

Badanie cytologiczne osadu moczu

Cytologiczne badanie osadu moczu lub popłuczyn pęcherza jest szczególnie użyteczne w przypadku obecności raka o dużej złośliwości histologicznej lub raka przedinwazyjnego. Próbkę moczu do badania cytologicznego należy pobrać po dobrym nawodnieniu chorego, co sprzyja zwiększeniu liczby komórek nowotworowych w moczu. Próbkę moczu do badania cytologicznego nie powinna pochodzić z pierwszej porcji moczu oddanej przez chorego rano. Dodatni wynik badania cytologicznego może wskazywać na obecność nowotworu w dowolnym odcinku układu moczowego (układy kielichowo-miedniczkowe nerek, mocz-

wody, pęcherz moczowy, cewka moczowa) nawet, jeśli wyniki badań obrazowych górnych dróg moczowych i pęcherza są ujemne. Ujemny wynik badania cytologicznego osadu moczu nie wyłącza możliwości istnienia guza pęcherza o małej złośliwości.

Nowe testy diagnostyczne (alternatywa badania cytologicznego moczu)

Obecnie dostępne są komercyjne testy pozwalające wykryć antygen guza pęcherza (ang. *bladder tumor antigen*; BTA), białko NMP 22 (ang. *nuclear matrix protein*), produkty degradacji fibryny, Quanticyt oraz Immunocyt. Czulość wielu z nich przewyższa czulość badania cytologicznego osadu moczu, ale ich swoistość jest znacznie mniejsza. Dlatego fałszywie dodatnie wyniki tych testów są powodem niepotrzebnego wykonywania badań obrazowych i biopsji pęcherza. Wobec braku danych pochodzących z prospektywnych badań wielośrodkowych, nadal nie jest jasne, czy wymienione testy dostarczają dodatkowych informacji, użytecznych w diagnostyce i leczeniu oraz prognozowaniu. Stosowanie łączne tych testów może zwiększyć ich użyteczność, ponieważ niedoskonałości niektórych z nich są wówczas uzupełniane przez zalety innych. Niemniej, do chwili obecnej standardem pozostaje nadal badanie cytologiczne osadu moczu.

Cystoskopia i elektroresekcja przezcewkowa

Ostateczne rozpoznanie guza pęcherza moczowego zależy od badania cystoskopowego i oceny histopatologicznej materiału tkankowego uzyskanego metodą elektroresekcji przezcewkowej (ang. *transurethral resection*; TUR). W razie podejrzenia guza pęcherza moczowego, cystoskopię wstępną można wykonać w warunkach ambulatoryjnych w znieczuleniu miejscowym. Jeśli guz pęcherza stwierdzono na podstawie badań obrazowych lub, jeśli wynik badania cytologicznego osadu moczu jest dodatni, można odstąpić od cystoskopii ambulatoryjnej i zakwalifikować chorego do cystoskopii i biopsji lub TUR w znieczuleniu.

Po znieczuleniu chorego należy wykonać badanie dwuręczne w celu sprawdzenia, czy guz pęcherza jest wyczuwalny i stwierdzenia naciekania ścian miednicy. Badanie dwuręczne można wykonać przed i bezpośrednio po TUR. Stwierdzenie wyczuwalnej masy po TUR sugeruje, że nacieki nowotworowy szerzy się poza obręb ściany pęcherza. Badanie dwuręczne stwarza również możliwość oceny wyniku radioterapii poprzedzającej planowane radykalne wycięcie pęcherza. TUR guza pęcherza należy wykonać tak, aby patomorfolog miał możliwość dokonania szczegółowej oceny architektoniki guza oraz stosunku guza do poszczególnych warstw ściany pęcherza. Głębokość naciekania poszczególnych warstw ściany pęcherza przez nowotwór świadczy o stopniu zaawansowania nowotworu i jest czynnikiem rokowniczym. Badaniu histologicznemu poddaje się osobno materiał uzyskany z egzofitycznej części guza, osobno głębokie wycinki ściany pęcherza z miejsca po wycięciu guza oraz jego obrzeża. Obecność błony mięśniowej w materiale pooperacyjnym jest elementem o kluczowym znaczeniu, zwłaszcza w przypadku guzów T1. W przypadku braku obecności mięśniówki pęcherza w wycinku (ach), bezwzględnie należy ponownie pobrać materiał do badania mikroskopowego. Zaniżenie stopnia klinicznego zaawansowania guza z powodu braku błony mięśniowej w preparacie pooperacyjnym jest oceniane na około 25%. TUR należy wykonywać stosując możliwie słaby prąd diatermiczny, aby nie doszło do nadmiernego uszkodzenia wycinanej tkanki (ryzyko powstania artefaktów spowodowanych przyżeganiem). Ocena biopłatów guza i wycinków z niezmięnionej ściany pęcherza składają się na konstrukcję mapy rozprzestrzeniania się nowotworu. Do oszacowania rozległości procesu nowotworowego zaleca się zarówno biopsję kleszczykową masy guza, pozwalającą

na zachowanie angioarchitektoniki raka, jak i biopsję wykonaną metodą TUR. Wskazaniem do biopsji wielu miejsc niezmienionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza jest dodatni wynik badania cytologicznego osadu moczu, nawet w przypadku braku zmiany egzofitycznej lub obecności guza o charakterze odmiennym od brodawkowatego; dostarcza to bardzo istotnych informacji o znaczeniu rokowniczym (obecność atypii lub raka *in situ* w wycinkach z pęcherza znacząco zwiększa ryzyko nawrotu guza i jego progresji). W razie obecności pojedynczego guza brodawkowatego nie ma wskazań do wielomiejscowej biopsji niezmienionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza, ponieważ jej przydatność prognostyczna jest znikoma oraz dlatego, że stwarza ona ryzyko wszczęcia komórek nowotworowych w miejsca o naruszonej ciągłości błony śluzowej. Wycinki ze sterowego odcinka cewki moczowej należy pobrać każdorazowo w przypadku Tis pęcherza, ponieważ Tis pęcherza moczowego często współlistnieje z Tis cewki tylnej. Najczęstszą lokalizację guzów w obrębie pęcherza moczowego przedstawia Tabela III.

Tabela III. Najczęstsza lokalizacja guzów w obrębie pęcherza moczowego

• ściany boczne w bezpośrednim sąsiedztwie ujść moczowodowych	40-50%
• trójkąt i szyja pęcherza moczowego	20%
• ściana tylna	15-20%
• szczyt pęcherza i ściana przednia	8-10%
• uchyłek pęcherza	7%

Patomorfologia

Najczęstszym typem histologicznym jest rak z nabłonka przejściowego (ang. *transitional cell carcinoma*), który stanowi około 90% wszystkich przypadków. W pozostałych przypadkach rozpoznany jest rak płaskonabłonkowy (około 8%) i rak gruczołowy (około 2%). Innymi, sporadycznie rozpoznawanymi, typami histologicznymi są: rak niezróżnicowany, mięśniakomięsak prążkowany, rak mięsakiowaty, rak drobnokomórkowy i nabłoniak limfatyczny.

Obok przeważającego w obrazie mikroskopowym utkania z nabłonka przejściowokomórkowego, dość często stwierdzone są elementy raka gruczołowego lub płaskonabłonkowego. Chorzy z takim obrazem histologicznym raka pęcherza moczowego powinni być leczeni zgodnie z zasadami obowiązującymi w przypadkach nowotworów wywodzących się z nabłonka przejściowego.

W ocenie stopnia złośliwości histopatologicznej raka pęcherza moczowego stosuje się podział zaproponowany przez WHO, który jest oparty na ocenie anaplazji komórkowej (ang. *grading*; G):

GX – nie można określić stopnia złośliwości,

G1 – niski stopień złośliwości (rak dobrze zróżnicowany; zwiększenie warstw komórek do 10, rzadkie podziały komórkowe, średnio zaznaczona anaplazja),

G2 – pośredni stopień złośliwości (rak średnio zróżnicowany; anaplazja, nabłonek złożony z kilkunastu warstw komórek, nadbarwność, powiększenie jąder komórkowych, naciekanie podścieliska łącznotkankowego, częstsze mitozy komórkowe),

G3 – wysoki stopień złośliwości (bardzo nasilona anaplazja, rozległe naciekanie podścieliska łącznotkankowego, liczne mitozy, rak źle zróżnicowany).

Ocena stopnia zaawansowania

Pomimo iż systemy stopniowania klinicznego zaawansowania raka pęcherza przechodziły wielokrotne modyfikacje, to podstawowa zależność pomiędzy głębokością naciekania i zwiększeniem stopnia zaawansowania pozostała niezmienną. Oryginalna klasyfikacja kliniczna rozwinięta przez Jewett i Stronga w 1946 roku zakłada podział na raka powierzchniowego (SBC) i naciekającego. Do grupy raków powierzchniowych zaliczamy guzy ograniczone do śluzówki (T_a) i naciekające warstwę podśluzówkową (T₁). Raki *in situ* (CIS, TIS) wchodzi również do grupy powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego (komórki nowotworowe zastępują prawidłowe *urotelium*, rozrastają się płaszczynowo wzdłuż powierzchni *urotelium* i nie naciekają błony podstawnej).

Obecnie obowiązuje klasyfikacja klinicznego zaawansowania według TNM z 1997 (Tabela IV). Kategorie zaawansowania patologicznego (pTNM) odpowiadają klasyfikacji klinicznej.

Tabela IV. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania według TNM w raku pęcherza moczowego

T – guz pierwotny

T_x – nie można ocenić guza pierwotnego

T₀ – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego

T_a – nieinwazyjny rak brodawczakowaty

T_{is} – przedinwazyjny rak (rak śródnabłonkowy „płaski”)

T₁ – guz nacieka warstwę podśluzówkową pęcherza moczowego

T₂ – guz nacieka 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza moczowego

T₃ – guz nacieka głęboko (ponad 1/2) warstwę mięśniową i/lub tkankę tłuszczową okołopęcherzową

T_{3a} – guz nacieka ponad 1/2 grubości warstwy mięśniowej

T_{3b} – guz nacieka tkankę tłuszczową okołopęcherzową

(i) mikroskopowo

(ii) makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)

T₄ – guz nacieka co najmniej jedną z wyszczególnionych okolic: gruczoł krokowy, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne

T_{4a} – guz nacieka gruczoł krokowy, macicę, pochwę

T_{4b} – guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzuszne

N – okoliczne węzły chłonne

N_x – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N₀ – nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

N₁ – przerzut w pojedynczym węźle chłonnym, o średnicy do 2 cm w największym wymiarze

N₂ – przerzut w pojedynczym węźle chłonnym, o średnicy od 2 do 5 cm w największym wymiarze, lub przerzuty w węzłach chłonnych, lecz żaden z nich nie przekracza 5 cm w największym wymiarze

N₃ – przerzuty w węźle chłonnym przekraczającym 5 cm w największym wymiarze

M – przerzuty odległe

M_x – nie można ocenić przerzutów odległych

M₀ – nie stwierdza się przerzutów odległych

M₁ – stwierdza się obecność przerzutów odległych

Na podstawie wymienionych wyżej cech T, N i M ustala się następujące stopnie zaawansowania:

Stopień 0a	Ta N0 M0
Stopień CIS	Tis N0 M0
Stopień I	T1 N0 M0
Stopień II	T2a-2b N0 M0
Stopień III	T3a-3b N0 M0 T4a N0 M0
Stopień IV	T4b N0 M0 każdy T N1-3 M0 każdy T każdy N M1

Leczenie

Ogólne zasady

Postępowanie diagnostyczne powinno rozstrzygnąć charakter guza pęcherza: powierzchowny (Ta-T1), TIS lub inwazyjny (>T1). Postępowanie z chorymi na powierzchownego i naciekającego raka pęcherza jest różne. Kryterium wyboru metody leczenia stanowi stopień zaawansowania guza (cecha T) i stopień jego złośliwości (cecha G):

- Ta-T1 → zmiany powierzchowne i leczenie jest ukierunkowane na zapobieganie nawrotom i progresji choroby,
- T1 G3 → zmiany obarczone dużym ryzykiem progresji (wskazania do wczesnej cystektomii są nadal przedmiotem dyskusji),
- Tis → potencjalne ryzyko choroby o największym stopniu złośliwości, ale u większości chorych może być leczony metodą dopęcherzowego podawania szczepionki *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG); cystektomia jest wskazana w przypadku niepowodzenia po dwóch (6-8-tygodniowych) cyklach leczenia BCG,
- ≥ T2 → guzy naciekające i u większości chorych stanowią wskazanie do leczenia metodą cystektomii radykalnej; leczenie oszczędzające pęcherz można zastosować jedynie u szczególnie dobranych chorych,
- N+ i uogólnienie (M+) → wymagane dodatkowo leczenie uzupełniające.

Powierzchnowy rak pęcherza moczowego

Ta-T1

Leczenie powierzchownego raka pęcherza moczowego polega na wykonaniu TUR, co jest metodą inicjującą leczenie. Każdy chory po TUR wymaga dalszej, wieloletniej obserwacji (TAUS, badanie cytologiczne osadu moczu lub popłuczyn z pęcherza moczowego, kontrolna uretrocystoskopia; powtórna biopsja z miejsca po elektroresekcji guza pęcherza jest uzasadniona 1-4 tygodnie po TUR wraz z badaniem cytologicznym). Ma to na celu wykrycie miejscowej wznowy guza oraz określenie ewentualnych cech progresji w kolejnym nawrocie. Znane są następujące czynniki prognostyczne nawrotu guza (uszeregowane począwszy od mających znaczenie największe):

- liczba guzów stwierdzonych w chwili rozpoznania SBC;
- częstotliwość nawrotów (wznowa w okresie 3 miesięcy od pierwszej TUR),

- wielkość guza (ryzyko nawrotu guzów o większym rozmiarze jest większe),
- zwiększenie stopnia anaplazji komórek guza (G1 ⇒ G2, G2 ⇒ G3),
- zwiększenie stopnia zaawansowania (Ta ⇒ T1, T1 ⇒ T2).

Standardowy nadzór nad chorym po TUR z powodu SBC opiera się na uretrocystoskopii (przeprowadzanej co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata po TUR, następnie co 6 miesięcy w przeciągu kolejnych 3-4 lat, a po tym okresie jeden raz w roku, o ile do tego czasu nie stwierdzono nawrotów raka lub innych cech świadczących o jego progresji). Chorzy z pierwotnym rakiem pojedynczym, w stadium zaawansowania klinicznego Ta i o niskim stopniu złośliwości są odpowiednimi kandydatami do obserwacji według schematu podanego wyżej. Ryzyko nawrotu raka jest u tych chorych niskie (10-15%), zwłaszcza w razie nieobecności cech nawrotu w pierwszym badaniu uretrocystoskopowym. U niektórych chorych, pomimo kompletnej, radykalnej TUR guza pęcherza moczowego dochodzi jednak do nawrotów raka. Ocenia się, że u 30-70% chorych po pierwszej, doszczętnej TUR wystąpi nawrót choroby w przeciągu 3 lat, natomiast u 88% stwierdzi się wznowę guza w ciągu 15 lat. Progresja stopnia złośliwości wystąpi u 10-30% chorych; nawrót guza pod postacią zmiany naciekającej (u około 15 – 18%) skłania do zmiany sposobu leczenia na agresywny (np. radykalne wycięcie pęcherza moczowego). Zarówno częstość nawrotów jak i możliwość progresji raka stwarzają konieczność ustalenia czynników prognostycznych (m.in. dla wyodrębnienia grup chorych o wyższym ryzyku wznowy). Wśród guzów powierzchniowych, CIS są obciążone gorszym czynnikiem rokowniczym niż T1, te ostatnie zaś charakteryzują się wyższą częstotliwością wznów niż Ta. Im wyższa jest złośliwość histologiczna, tym wyższe jest ryzyko wznowy. Zmiana lita ma wyższe ryzyko wznowy w porównaniu z brodawczakowatą. Zmiana mnoga jest obciążona wyższym ryzykiem nawrotu niż zmiana pojedyncza. Guz o większym rozmiarze charakteryzuje się wyższym ryzykiem wznowy w porównaniu z guzem mniejszym (wartość graniczna – około 3 cm). W oparciu o czynniki prognostyczne, powierzchniowy rak pęcherza moczowego może zostać zaliczony do jednej z trzech grup ryzyka:

- 1) guzy niskiego ryzyka (powierzchowne, Ta, G1, ≤ 3 cm),
- 2) guzy wysokiego ryzyka (T1, G3, wieloogniskowe, o dużej częstotliwości nawrotów, CIS),
- 3) guzy pośredniego ryzyka (pozostałe powierzchniowe niewymienione w punkcie 1 i 2, Ta-1, G1-2, wieloogniskowe, > 3cm).

Odsetek nawrotów SBC w oparciu o kategorie ryzyka przedstawia Tabela V.

Tabela V. Ocena ryzyka nawrotu nowo rozpoznanego powierzchniowego raka pęcherza moczowego (według Paulson DF i wsp. *Semin Urol* 1993; 11: 205-213)

Kategoria ryzyka	Liczba ognisk guza	Wynik pierwszej kontrolnej uretrocystoskopii (po TUR)	1 rok wolny od nawrotu SBC
<i>Niska</i>	Guz pojedynczy	Bez nawrotu	75%
<i>Pośrednia</i>	Guz pojedynczy	Nawrót	
	Guz wieloogniskowy	Bez nawrotu	50%
<i>Wysoka</i>	Guz wieloogniskowy	Nawrót	20%

Jednokrotna chemioterapia dopęcherzowa bezpośrednio po TUR brodawczakowatych SBC

Jednokrotne zastosowanie epirubicyny (EPI) lub mitomycyny C (MTC) wykonana w czasie 6 godzin od TUR stwarza możliwość zmniejszenia odsetka nawrotu choroby o 50%, dlatego zaleca się ten sposób postępowania u wszystkich chorych na SBC (wyjątek – chorzy z podejrzeniem perforacji ściany pęcherza moczowego). Stosowanie BCG jest przeciwwskazane z uwagi na niebezpieczeństwo wystąpienia burzliwych działań niepożądanych w związku z otwartą raną ściany pęcherza po TUR. Natychmiastowe podanie chemioterapii dopęcherzowej po TUR jest uzasadnione u wszystkich chorych na SBC pośredniego ryzyka, ponieważ stwarza szansę skrócenia terapii podtrzymującej. Pojedyncze guzy brodawczakowate Ta-T1, o średnicy poniżej 3 cm nie wymagają leczenia uzupełniającego; częstość nawrotów w tej grupie jest bardzo mała (< 0,2/rok po pojedynczym podaniu dopęcherzowej chemioterapii bezpośrednio po TUR).

4-8 tygodniowy kurs po miesięcznej instylacji w guzach pośredniego i dużego ryzyka

Po TUR guzów o dużym ryzyku nawrotów (np. wieloogniskowe, nawrotowe Ta-T1, G1-G2) należy stosować podania dopęcherzowe przez 4-8 tygodni. Nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem dopęcherzowym jest wprost proporcjonalne do intensywności leczenia.

Chemioterapia podtrzymująca

W przypadku guzów o dużym potencjale nawrotów lub dużym ryzyku progresji, zaleca się miesięczne kontynuowanie leczenia po pierwszym, indukującym kursie chemioterapii dopęcherzowej. W guzach pośredniego ryzyka, leczenie podtrzymujące powyżej 6 miesięcy nie wpływa na zmniejszenie częstości wznów miejscowych, wystąpienie późnych nawrotów i zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu. Nadal brak jest dowodów, że podtrzymująca chemioterapia dopęcherzowa powyżej 6 miesięcy powoduje korzyść w takich przypadkach. Chemioterapia dopęcherzowa wydaje się skuteczna głównie pod względem zmniejszenia ryzyka nawrotów w pierwszej fazie leczenia, bezpośrednio po TUR.

Leczenie nawrotów choroby

W przypadku nawrotu choroby, istnieje potrzeba powtórzenia kursu chemioterapii dopęcherzowej. W przypadku guzów o dużej częstości nawrotów lub w przypadku wznowy wieloogniskowej, zaleca się zmianę leczenia dopęcherzowego na stosowanie BCG, głównie z powodu udowodnionej skuteczności BCG w tym wskazaniu. Progresja stopnia klinicznego zaawansowania z T1 na guz naciekający błonę mięśniową pęcherza wymaga zmiany postępowania.

Leki stosowane w leczeniu dopęcherzowym

Najczęściej stosowane dopęcherzowo są MTC, EPI i dokсорubicyna (DOX). Lek rozpuszcza się w 30-50 ml 0,9% roztworu NaCl lub wody i pozostawia w pęcherzu przez 1-2 godziny. Powszechnie zalecane dawki MTC wynoszą 20-40 mg, EPI 50-80 mg, a DOX 50 mg (aczkolwiek nadal brakuje dokładnych opracowań odpowiedzi na leczenie). Chorzy powinni powstrzymać się od picia płynów przed podaniem leku dopęcherzowo w celu utrzymania właściwego jego stężenia w pęcherzu. Stosowanie któregokolwiek z wymienionych leków cytotoksycznych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych,

przede wszystkim chemicznego zapalenia pęcherza; nasilenie dolegliwości związanych z tym powikłaniem jest wprost proporcjonalne do stężenia leku i częstości jego podawania. Większość dolegliwości odczuwanych przez chorych ustępuje z chwilą zaprzestania leczenia dopęcherzowego. Znacznego stopnia zmniejszenie pojemności pęcherza występuje u chorych, u których doszło do ciężkiej postaci chemicznego zapalenia pęcherza. U leczonych MTC mogą pojawić się zmiany skórne, przede wszystkim na skórze dłoni i narządów płciowych. Zachowanie odpowiedniej higieny (dokładne mycie rąk i narządów płciowych po mikcji) z reguły pozwala na uniknięcie tego powikłania.

Immunoterapię dopęcherzową z użyciem szczepionki BCG uznaje się za metodę najskuteczniejszą w przypadku SBC dużego ryzyka. Do wywołania odpowiedzi immunologicznej konieczne jest stosowanie dopęcherzowe szczepionki BCG przez 6 tygodni, natomiast utrzymanie tej reakcji umożliwiają 3 kolejne cykle. Dawkę BCG można zmniejszyć do 25% w przypadku brodawczakowatych guzów Ta-T1, G1-G2; efekt terapeutyczny jest całkowity, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ulega zmniejszeniu. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym stosowania BCG jest podrażnienie pęcherza moczowego wskutek miejscowego działania szczepionki. Niekiedy zdarzają się poważniejsze powikłania, takie jak: objawy grypopodobne, posocznica wywołana przez BCG, zapalenie stercza, jąder i wątroby. Dlatego istnienie świeżych ran w pęcherzu moczowym i/lub cewce moczowej bezpośrednio po TUR oraz krwawienie z dróg moczowych stanowią przeciwwskazanie do zastosowania BCG. Wlewki dopęcherzowe z BCG można zastosować nie wcześniej niż po upływie 14 dni od TUR. BCG nie stosuje się u chorych po TUR guzów małego ryzyka – niebezpieczeństwo wystąpienia powikłań związanych z tym sposobem postępowania przewyższa bowiem u nich potencjalne korzyści leczenia.

Odsetek nawrotów guza pęcherza po podtrzymującym leczeniu BCG trwającym powyżej 3 lat jest niewielki – wlewki wykonywano w 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu po TUR. Nie można jeszcze ustalić, czy ten sposób leczenia jest korzystny dla wszystkich chorych na SBC. Można go uznać za metodę z wyboru w przypadku SBC o dużym potencjale nawrotów i dużym ryzyku progresji. Chemioterapia dopęcherzowa może się okazać skuteczna w przypadku niepowodzenia BCG i odwrotnie.

Tis

Leczenie Tis polega na stosowaniu BCG dopęcherzowo przez 6 tygodni. Całkowitą remisję stwierdza się u 70% chorych. Jeśli badanie cytologiczne osadu moczu i badanie histopatologiczne, wykonane po leczeniu BCG, potwierdzają obecność nowotworu, zastosowanie kolejnego cyklu takiego leczenia może doprowadzić do całkowitej remisji u kolejnych 15% chorych. Zaleca się leczenie podtrzymujące w 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu. Wskazania do cystektomii i urektomii występują, jeśli po drugim cyklu BCG-terapii nie uzyskuje się wyleczenia lub jeśli dochodzi po nim do wczesnego nawrotu guza. Szansę na zachowanie pęcherza moczowego osiąga 70% chorych.

T1G3

Występowanie guza pęcherza w stopniu T1G3 świadczy o dużym ryzyku progresji. Wielu ekspertów uważa, że rak tego rodzaju stanowi wskazanie do wczesnej cystektomii, co pozwala na poprawę długości przeżycia. Wydaje się, że 50% chorych ma szansę zachować pęcherz dzięki stosowaniu BCG lub chemioterapii dopęcherzowej. Wprawdzie konieczność wczesnego, radykalnego wycięcia pęcherza w przypadku guza T1G3 nie została do-

tychczas ściśle określona, jednak pewne czynniki mogą wpłynąć na decyzję w tym względzie; są nimi: lity charakter guza, wieloogniskowość, duża częstotliwość nawrotów i/lub współistnienie Tis.

Naciekający rak pęcherza moczowego

Radykalne wycięcie pęcherza moczowego

W większości krajów cystektomia radykalna stanowi standard leczenia naciekającego raka pęcherza moczowego. Na wybór metody leczenia może wpływać stan ogólny i wiek chorego – do cystektomii kwalifikuje się chorych młodszych, bez chorób współistniejących (około 40% chorych na naciekającego raka pęcherza nie kwalifikuje się z tych powodów do radykalnej cystektomii). Leczenie chirurgiczne oszczędzające pęcherz, uzupełnione chemioterapią neoadiuwantową lub adiuwantową i/lub napromienianiem, może być uzasadnioną alternatywą u tych chorych.

Zasadniczym wskazaniem do radykalnego wycięcia pęcherza jest rak naciekający błonę mięśniową pęcherza (T2-T4a, N0-NX, M0). Inne wskazania obejmują guzy powierzchniowe dużego ryzyka (T1 G3 oraz Tis oporny na BCG-terapię) i rozległe zmiany brodawczakowate, których nie można wyleczyć metodami oszczędzającymi pęcherz moczowy. Cystektomia ratująca (ang. *salvage cystectomy*) wskazana jest u chorych po nieskutecznym leczeniu zachowawczym lub z nawrotem po leczeniu oszczędzającym pęcherz, a także u chorych na nabłonkowe nowotwory złośliwe, niemające charakteru urotelialnego, ponieważ guzy te gorzej reagują na chemioterapię i radioterapię niż rak z nabłonka przejściowego. Częstość zajęcia węzłów chłonnych jest wprost proporcjonalna do zaawansowania miejscowego guza (T) i nie przekracza 10% w T1, natomiast w przypadku T3-4 sięga 33%.

Cystektomia radykalna polega na wycięciu pęcherza moczowego, stercza i pęcherzyków nasiennych u mężczyzn oraz macicy z przydatkami u kobiet. Zwykle usuwa się dystalne odcinki moczowodów, zaś w przypadku CIS uzasadnione jest przeprowadzenie doraźnego badania histopatologicznego skrawków mrożonych pobranych z kikutów moczowodów. Wycięcie cewki moczowej zaleca się obecnie w przypadku zajęcia przez guz szyi pęcherza u kobiet i sterczowego odcinka cewki moczowej u mężczyzn. Cewkę moczową można również wyciąć z powodzeniem podczas drugiej, planowej operacji. Limfadenektomia ograniczona polega na wycięciu węzłów chłonnych biodrowych i zaślonowych. Limfadenektomia rozszerzona obejmuje węzły chłonne zaślonowe, biodrowe wewnętrzne, zewnętrzne i wspólne, przedkrzyżowe oraz węzły okolicy rozwidlenia aorty. Dotychczas nie przeprowadzono badań kontrolowanych nad wartością leczniczą limfadenektomii.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, dostępne są 4 główne sposoby nadpęcherzowego odprowadzenia moczu po radykalnym wycięciu pęcherza: odprowadzenie moczu przez izolowany fragment jelita krętego (ang. *ileal conduit* – ureteroileokutanostomia), szczelny zbiornik jelitowy, zastępczy pęcherz jelitowy lub ureterosigmoideostomia. Zaleca się, aby leczenie było prowadzone w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w wytwarzaniu większości rodzajów nadpęcherzowego odprowadzenia moczu. Chorzy kwalifikowani do cystektomii radykalnej powinni zostać poinformowani o alternatywnych metodach odprowadzenia moczu.

Radioterapia

Wyłącznie brak zgody chorych na radykalne leczenie chirurgiczne lub obecność medycznych przeciwwskazań mogą może uzasadniać leczenie zachowawcze z wykorzystaniem protokołów chemioterapii i radioterapii. Warunkami przeprowadzenia radioterapii z pól zewnętrznych są prawidłowa pojemność i czynność pęcherza moczowego; niewystępowanie nawrotowego zakażenia dróg moczowych ani stanów zapalnych w obrębie miednicy. W przypadku kwalifikacji chorego do radykalnej radioterapii polecana jest technika izocentryczna techniką *box* – napromienianie z 4 pól przeciwległych (2 pola przeciwległe AP-PA i 2 pola boczne) obejmujące cały pęcherz z marginesem 2 cm, wykorzystujące promieniowanie wysokoenergetyczne (polecane 15 MeV) dawką frakcyjną 200 cGy do całkowitej dawki 6400 cGy w punkcie referencyjnym. W przypadku kwalifikacji do paliatywnej radioterapii na obszar pęcherza moczowego poleca się leczenie 2-etapowe techniką *short* z wysokimi dawkami frakcyjnymi (5 x 400 cGy) do dawki całkowitej 2000 cGy/guz/jeden etap leczenia. W ośrodkach wysokospecjalistycznych wykorzystywana jest brachyterapia, jako alternatywa napromieniania z pól zewnętrznych. W przypadku pojedynczych zmian o średnicy poniżej 5 cm, brachyterapia prowadzi do uzyskania podobnych wyników.

Ocenia się, że 5-letnie przeżycie po definitywnej radioterapii z pól zewnętrznych wynosi 60-80%, 26-59% i 20-38% odpowiednio w guzach T1, T2 i T3. Chorzy z guzami T4, naciekającymi miednicę, rzadko przeżywają 5 lat bez progresji choroby.

Chemioterapia

Odsetek korzystnych odpowiedzi na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem cisplatyny (DDP) wynoszący 40-70% spowodował, że lek ten wykorzystano do adiuwantowego lub neoadiuwantowego leczenia miejscowo zaawansowanego raka pęcherza w skojarzeniu z cystektomią lub radioterapią. Ogólny odsetek odpowiedzi na chemioterapię neoadiuwantową wynosi 60-70%, zaś odsetek odpowiedzi całkowitych około 30%. Z badań przeprowadzonych dotychczas wynika, że chemioterapia neoadiuwantowa może przyczynić się do zmniejszenia stopnia zaawansowania choroby. Po zastosowaniu wstępnej chemioterapii u chorych niekwalifikujących się pierwotnie do cystektomii z powodu znacznego zaawansowania guza można spowodować zmniejszenie zaawansowania nowotworu do stopnia, w którym przeprowadzenie operacji staje się możliwe. Przeżycie 5-letnie uzyskano u 75% chorych, u których w następstwie chemioterapii doszło do zmniejszenia stopnia klinicznego zaawansowania guza do pT0, pT_a lub pT1 oraz tylko u 20% chorych, u których po chemioterapii stwierdzono guz przetrwały o stopniu zaawansowania > pT2. Świadczy to, że kategoria odpowiedzi na chemioterapię jest czynnikiem predykcyjnym przeżycia. W wybranych przypadkach skojarzenie chemioterapii i napromieniania stwarza możliwość osiągnięcia 5-letniego przeżycia u 42-63% i zachowanie pęcherza u około 40% chorych. Czynnikiem rokującymi możliwość miejscowego wyleczenia guza są: małe rozmiary guza, nieistnienie poszerzenia górnych dróg moczowych, guz o charakterze brodawkowym (na podstawie badania histopatologicznego), doszczętna TUR i całkowita odpowiedź na chemioterapię indukcyjną; znaczenie tych czynników wymaga potwierdzenia na podstawie badań randomizowanych.

Decyzja o wdrożeniu chemioterapii adiuwantowej musi zostać podjęta indywidualnie po drobiazgowej ocenie histologicznej nowotworu i określeniu współczynnika nawrotów w zależności od stopnia zaawansowania patologicznego guza. Na podstawie badań, w których

uwzględniono jedynie stopień nacieczenia błony mięśniowej pęcherza przez nowotwór (pT2), nie wykazano, że stosowanie chemioterapii adiuwantowej przynosi jakąkolwiek korzyść. Ten sposób leczenia może być przydatny u chorych na raka szerzącego się pozapęcherzowo (pT3). Sugeruje się, że chemioterapia adiuwantowa przyczynia się do poprawy przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (pN+) oraz naciekaniem raka na narządy sąsiadujące z pęcherzem (pT4).

Chorzy z pierwotnym uogólnieniem raka pęcherza moczowego lub uogólnieniem po pierwotnym leczeniu powinni być konsultowani przez onkologa celem rozważenia systemowej chemioterapii i/lub paliatywnej radioterapii. Wymagane jest wykonanie obrazowych badań w celu oceny zasięgu nowotworu oraz badań oceniających wydolność nerek i wątroby. Optymalny program chemioterapii nie został zdefiniowany i wybór programu zależy od chorób współistniejących, wydolności ważnych życiowo narządów oraz kwalifikacji do rokowniczych grup dla choroby uogólnionej (lepsze rokowanie – dobry stan sprawności, przerzuty poza umiejscowieniem w wątrobie, płucach i kościach, prawidłowa aktywność fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej). W grupie o lepszym rokowaniu chemioterapia powinna polegać na stosowaniu wielolekowych programów z udziałem DDP (M-VAC i CMV) lub z DDP i gemcytabiną. Mediana przeżycia wynosi 12-30 miesięcy, a przeżycie długoterminowe uzyskuje 15% leczonych. Po podaniu 2-3 kursów chemioterapii konieczna jest ocena obiektywnej odpowiedzi. Kontynuacja leczenia (do łącznej liczby – 6 kursów) dotyczy jedynie chorych z odpowiedzią lub stabilizacją przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji. Czynniki przepowiadającymi słabą odpowiedź na chemioterapię są: wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, wiek powyżej 60 lat i zły stan ogólny. W ostatnim czasie duże zainteresowanie budzą takie markery molekularne, jak p53, Rb i p21 – można się spodziewać, że ułatwią one dokonanie wyboru najkorzystniejszego leczenia i pozwolą przewidzieć wrażliwość raka na chemioterapię.

Programy chemioterapii

M-VAC

- metotreksat (MTX) 30 mg/m² *iv* dzień 1, 15 i 22
 - winblastyna (VBL) 3 mg/m² *iv* dzień 2
 - dokсорubicyna (DOX) 30 mg/m² *iv* dzień 2
 - cisplatyna (DDP) 70 mg/m² *iv* dzień 2
- rytm co 28 dni

CMV

- MTX 30 mg/m² *iv* dzień 1 i 8
 - VBL 3 mg/m² *iv* dzień 1 i 8
 - DDP 70 mg/m² *iv* dzień 1
- rytm co 28 dni
- MVCarbo – karboplatyna (CBDCA) 4,5 AUC zamiast DDP

PG

- gemcytabina (GCB) 1200 mg/m² *iv* dzień 1 i 8
 - DDP 70 mg/m² *iv* dzień 1
- rytm co 21 dni

Uwaga:

DDP stosowana u chorych z GFR > 60 ml/min

CBDCA stosowana u chorych z GFR 30-60 ml/min

Obserwacja po leczeniu

Obserwacja po TUR powierzchownego raka pęcherza moczowego

Cystoskopia pozostaje standardem kontroli leczenia metodą TUR, a zastosowanie cystoskopu giętkiego zmniejsza inwazyjność badania. Niedoszczętna TUR, implantacja komórek guza w obręb uszkodzonych miejsc pęcherza moczowego oraz szybki wzrost stopnia złośliwości guza przyczyniają się do szybszego nawrotu SBC w okresie 3 miesięcy od TUR. Dlatego wykonanie cystoskopii po 3 miesiącach jest uzasadnione u wszystkich chorych poddanych TUR z powodu SBC. W przypadku guzów o dużym potencjale onkologicznym (T1, G2 i G3), doradza się przeprowadzenie w ciągu 3 miesięcy powtórnej elektroresekcji miejsc, w których wcześniej wykonano TUR. Wynik badania histologicznego skrawków pochodzących z TUR wykonanej po 4-6 tygodniach od pierwszej TUR w przypadku guzów T1, G2 i G3 wykazuje utkanie raka u ponad 35% chorych. Możliwość szybkiej progresji SBC do raka naciekającego jest bardzo silnym argumentem popierającym słuszność takiego postępowania. Częstość kolejnych cystoskopii trzeba uzależnić od czynników prognostycznych choroby. Wyniki wszystkich badań, opartych na analizie biologii SBC, wskazują na najwyższy odsetek nawrotów w ciągu dwóch pierwszych lat kontroli. Po tym okresie liczba cystoskopii ujawniających nawrót jest coraz mniejsza. W przypadku guzów małego ryzyka (pojedynczy, pierwotny, Ta G1, średnica < 3 cm), bez nawrotu w ciągu 3 miesięcy od pierwszej TUR, kontrolną cystoskopię można opóźnić do 9 miesięcy, a następnie wykonywać to badanie w odstępach rocznych. W przypadku nawrotu choroby, badanie histopatologiczne zmian ujawnia taki sam typ nowotworu jak w przypadku guza pierwotnego u 95% chorych.

Postępowaniem standardowym u chorych z guzami dużego ryzyka jest cystoskopia wykonywana w odstępach 3-miesięcznych podczas pierwszych dwóch lat od pierwszej TUR. Później należy ją wykonywać co 4 miesiące w trzecim roku obserwacji, co 6 miesięcy do 5 lat od pierwszej TUR, a następnie co rok. Jednoznaczne określenie postępowania standardowego u chorych z guzami średniego ryzyka jest trudne, z uwagi na dużą zmienność czynników prognostycznych choroby. W przypadku jakiegokolwiek wznowy nowotworu, schemat kontrolnych badań cystoskopowych należy wdrożyć od początku. Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że uzasadnione jest odstąpienie od kontrolnych cystoskopii u chorych z pojedynczym guzem Ta G1, zwłaszcza jeśli nie dochodzi do nawrotu podczas 5 lat obserwacji. U pozostałych chorych wskazane jest wykonywanie cystoskopii kontrolnej co rok przez 10 lat, a u chorych z guzami dużego ryzyka, przez całe ich życie. Guzy górnych dróg moczowych występują najczęściej w przypadku Tis (pęcherza moczowego), dlatego urografię należy wykonać, jeśli wynik badania cytologicznego jest dodatni w czasie obserwacji po TUR. Biopsja sterczowego odcinka cewki jest konieczna u chorych z Tis pęcherza moczowego.

Obserwacja po radioterapii

Chorzy poddani radioterapii wymagają obserwowania, polegającego na wykonywaniu cystoskopii i badania cytologicznego moczu, przez całe ich życie. Metoda radioterapii ma zastosowanie u chorych na raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza, dlatego

w ramach obserwacji należy u nich wykonywać badania mające na celu rozpoznanie uogólnienia nowotworu, tak jak u chorych poddanych cystektomii. Nawrót w postaci guza powierzchownego można leczyć metodą TUR, korzystne jest uzupełnienie chemio- lub immunoterapią dopęcherzową. W przypadku nawrotu w postaci guza naciekającego, należy wykonać cystektomię, jeśli to jest możliwe.

Obserwacja po cystektomii i nadpęcherzowym odprowadzeniu moczu

Ryzyko progresji choroby u chorych poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza zależy ściśle od stopnia zaawansowania patologicznego raka. Ryzyko to zwiększa się stopniowo od 5% u chorych po cystektomii z powodu guza pT1G3 do niemal 100% u chorych z pN2. Ryzyko progresji jest największe w okresie pierwszych 24 miesięcy po cystektomii, maleje pomiędzy 24 a 36 miesiącem i jest względnie małe po 36 miesiącach. Wznowa lub progresja nowotworu może mieć charakter miejscowy w obrębie miednicy mniejszej, w regionalnych lub okołoregionalnych węzłach chłonnych lub przerzutów odległych, a także może dotyczyć górnych dróg moczowych lub cewki. W ramach obserwacji po cystektomii należy także uwzględnić możliwość wystąpienia nawrotu w obrębie górnych dróg moczowych i cewki moczowej – ryzyko nawrotu raka o takim umiejscowieniu ocenia się na 5-15%, przy czym 50% nawrotów występuje w okresie 12 miesięcy po cystektomii. Ryzyko powstania nowego guza w świetle górnych dróg moczowych i/lub cewki moczowej nie zmniejsza się wraz z upływem czasu. Dążenie do wczesnego wykrycia progresji guza może doprowadzić do poprawy wyników leczenia ratującego.

Schemat obserwacji chorych po nadpęcherzowym odprowadzeniu moczu:

– 1. rok: w odstępach 3-4 miesięcznych

- USG nerek i zbiornika,
- oznaczenie stężenia kreatyniny i elektrolitów we krwi,
- ocena zasadowicy,

– 2.-3. rok: w odstępach 6-miesięcznych

- USG nerek i zbiornika,
- RTG przeglądowe jamy brzusznej,
- oznaczenie stężenia kreatyniny i elektrolitów we krwi,
- ocena zasadowicy,

– 4. rok: w odstępach rocznych

- USG nerek i zbiornika,
- RTG przeglądowe jamy brzusznej,
- oznaczenie stężenia kreatyniny i elektrolitów we krwi,
- ocena zasadowicy,
- oznaczenie stężenia witaminy B12 we krwi,

– 5. rok i lata następne: w odstępach rocznych

- USG nerek i zbiornika,
- RTG przeglądowe jamy brzusznej,
- oznaczenie stężenia kreatyniny i elektrolitów we krwi,
- ocena zasadowicy,
- oznaczenie stężenia witaminy B12 we krwi,
- wziernikowanie okrężnicy (kolonoskopia) u chorych poddanych ureterosigmoideostomii.

Piśmiennictwo

- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Lancet* 2003; 361: 1927-1934.
- Chłosta P. Leczenie powierzchniowego raka pęcherza moczowego. w: Borówka A. (red). *Wykłady z urologii* PTU 2003; 2: 126-143.
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M i wsp. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; 165: 1111-1116.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2003.
- Epstein J, Amin M, Reuter V i wsp. The World Health Organisation/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-1448.
- ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1008-1009.
- Gospodarowicz MK. Locally advanced bladder cancer. Radiation therapy and chemotherapy. *Eur Urol* 1998; 33 (supl. 4): 27-31.
- Herr H, Donat M. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001; 165: 62-64.
- Hussain SA, James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 489-497.
- Montie JE. Intravesical therapy for bladder cancer: empiricism at the helm. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 572-573.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology – v. 1. 2002. *Bladder Cancer*. (www.nccn.org).
- PDQ® Treatment Health Professional 2002. *Bladder Cancer* (www.cancer.gov)
- Oosterlink W, Lobel B, Jakse G i wsp. *European Association of Urology guidelines on bladder cancer* (tłum. Chłosta P, Borówka A. *Zasady postępowania u chorych na raka pęcherza moczowego EUA-PTU*). Warszawa 2002.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R i wsp. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 18: 666-675.
- Sternberg CN. The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 113-126.
- Sternberg C, Marini L, Calabro F, Scavina P. Systemic chemotherapy of bladder cancer. W: Skinner DG, Syrigos KN. *Bladder cancer: biology and management*. Oxford University Press, New York 1999: 299-315.

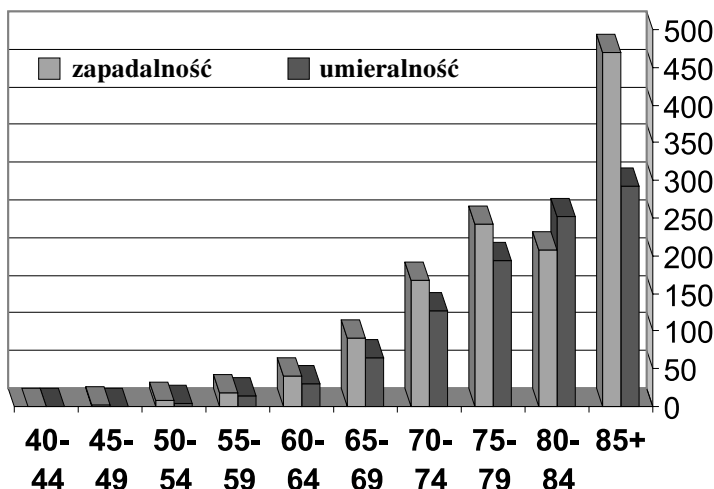
Rak gruczołu krokowego

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego stanowią: rak gruczolowy (*adenocarcinoma*), rak przejściowokomórkowy (*carcinoma transitionale*, ang. *transitional cell carcinoma*; TCC) towarzyszący TCC pęcherza moczowego, rak drobnokomórkowy, rak z komórek neuroendokrynych, mięsaki oraz chłoniaki. Gruczolowy rak gruczołu krokowego (RGK) jest najczęstszym z nich. Rozpoznaje się go zwykle po 60. roku życia. W Polsce według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2000 roku RGK wykryto u 4 598 chorych (wskaźnik struktury 8,1%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 18,7/100 000). W tym samym roku zarejestrowano 3 147 zgonów z powodu RGK (wskaźnik struktury 6,62%, standaryzowany współczynnik umieralności 12,6/100 000). Wykrywalność RGK wzrasta w ostatnich kilkunastu latach między innymi z powodu większej dostępności do badań diagnostycznych, a zwłaszcza oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate-specific antigen*; PSA) w surowicy. Roczne tempo wzrostu zapadalności na RGK w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wynosiło 2,5%. Wzrost umieralności z powodu RGK jest wolniejszy.

Czynniki ryzyka powstania RGK są: wiek mężczyzn (np. zachorowalność jest znacznie większa u mężczyzn powyżej 70. roku życia niż u mężczyzn 50-letnich – Rycina 3) oraz predyspozycja rodzinna (ryzyko zachorowania mężczyzny, którego krewni pierwszego stopnia chorowali lub chorują na ten nowotwór jest kilkakrotnie większe niż pozostałych). Częstość występowania RGK dziedzicznego w Polsce nie jest znana (w krajach Europy Zachodniej ocenia się ją na niespełna 10%). Dziedziczny RGK rozpoznaje się, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat.

Rycina 3. Współczynniki surowe zapadalności na raka gruczolowego w Polsce (na 100 000) w poszczególnych grupach wiekowych w 2000 roku (według: Didkowska J. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; Krajowy Rejestr Nowotworów; Warszawa 2003)



Częstość występowania utajonego RGK, rozpoznawanego na podstawie badań pośmiertnych, jest jednakowa na całym świecie. Natomiast częstość występowania RGK jawnego klinicznie różni się znacznie w różnych populacjach. Różnice te są następstwem oddziaływania czynników środowiskowych, głównie diety (spożycie dużej ilości tłuszczów zwierzęcych sprzyja wystąpieniu RGK jawnego klinicznie, zaś czynnikiem zmniejszającym ryzyko jest duża zawartość w diecie jarzyn strączkowych bogatych w fitoestrogeny). Zasadnicze znaczenie dla ryzyka wystąpienia RGK mają czynniki dziedziczne, zaś niekorzystne czynniki środowiskowe, zwłaszcza związane z dietą, przyczyniają się istotnie do przemiany RGK utajonego w jawnego klinicznie.

Charakterystyka kliniczna

RGK powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. W większości ma charakter wielogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się RGK wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Początkowo RGK jest ograniczony do narządu, a następnie dochodzi do zwiększenia masy nowotworu oraz do naciekania tkanek sąsiadujących (stadium miejscowego zaawansowania). W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych. Naciekanie RGK może doprowadzić do zajęcia szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych.

Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Najpierw zajęte zostają węzły chłonne zasłonowe oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następującą niedokrwistością.

Diagnostyka

Objawy

RGK we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie powoduje objawów klinicznych. U niektórych chorych występują objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu gruczołu. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne w przebiegu przerzutów.

Rozpoznanie

Pierwotnym miejscem rozwoju RGK jest na ogół strefa obwodowa gruczołu krokowego. U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (łac. *per rectum*; PR). Wartość diagnostyczna tego badania jest jednak ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego, niemniej jego wykonanie zaleca się u wszystkich mężczyzn powyżej 50. roku życia. Obecność RGK można podejrzewać, jeśli

badanie wykazuje ograniczone lub rozlane stwardnienie w obrębie gruczołu krokowego lub jego asymetrię. Dodatni wynik występuje u 15-40% chorych na RGK.

Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. *transrectal ultrasound*; TRUS) pozwala uwidocznąć granice i strukturę wewnętrzną gruczołu krokowego. Cechą charakterystyczną RGK jest obecność hipoechogenego ogniska lub ognisk w strefie obwodowej. Rzadziej RGK miewa charakter hiperechogeny, mieszany ze zmianami hipoechogennymi w sąsiedztwie zmian hiperechogennych lub izoechogennych. Za pomocą TRUS wykrywa się około 20% RGK. Wprowadzenie nowych technik TRUS (np. barwnej ultrasonografii dopplerowskiej), nie zwiększa mocy diagnostycznej tej metody w wykrywaniu RGK.

W ostatnich latach zasadnicze znaczenie dla rozpoznania RGK ma określenie stężenia PSA w surowicy. PSA jest glikoproteiną swoistą dla gruczołu krokowego – zwiększenie stężenia PSA w surowicy występuje w przebiegu przerostu, zapalenia i raka, a także po urazach gruczołu krokowego (np. masaż gruczołu krokowego, TRUS lub zabiegi przezcewkowe). Badanie PR nie powoduje istotnego zwiększenia stężenia PSA w surowicy. Stężenie PSA poniżej 4 ng/ml uznaje się powszechnie za „prawidłowe” (w ostatnich latach istnieje tendencja do obniżania górnej granicy „prawidłowego” stężenia PSA do 3 ng/ml lub 2,5 ng/ml, zwłaszcza w razie oznaczania stężenia PSA w badaniach przesiewowych u mężczyzn w wieku poniżej 70. roku życia).

Prawdopodobieństwo istnienia RGK zależne od wyniku badania PR oraz stężenia PSA w surowicy przedstawia Tabela VI.

Tabela VI. Prawdopodobieństwo obecności RGK w zależności od wyniku badania PR i oznaczenia stężenia PSA

	Stężenie PSA w surowicy (ng/ml)		
	< 4	4-10	> 10
PR (-)	9%	20%	31%
PR (+)	17%	45%	77%

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie biopsji. Zasadniczymi wskazaniem do jej wykonania są: (i) podejrzenie raka na podstawie badania PR, (ii) zwiększenie stężenia PSA w surowicy, (iii) stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu TRUS.

Materiał do badania powinien być uzyskany metodą gruboigłową rdzeniową za pomocą igły TRU-CUT pod kontrolą TRUS (^{TRUS}TRU-CUT). Jeśli TRUS nie wykazuje zmian ogniskowych, sugerujących obecność RGK, pobiera się przynajmniej po 3 wycinki z obydwu stref obwodowych gruczołu (razem 6 wycinków – „sektantowa biopsja mappingowa”). Obecnie zaleca się pobieranie większej liczby wycinków, w zależności od stopnia powiększenia gruczołu krokowego. W przypadku wybitnego podejrzenia RGK na podstawie badania PR u mężczyzn, którzy nie są kandydatami do leczenia radykalnego, można wykonać cienkoigłową biopsję aspiracyjną (ang. *fine-needle aspiration biopsy*; FNAB) z oceną wyłącznie cytologiczną.

Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych uzyskanych metodą ^{TRUS}TRU-CUT pozwala ocenić złośliwość histologiczną (ang. *grade*; G) oraz ułatwia określenie stopnia miejscowego zaawansowania. Złośliwość ocenia się w postaci współczynnika sumy systemu Gleasona (ang. *Gleason score*; Gl. s.) w skali od 2 do 10, przy czym Gl. s. ≤ 5 odpowiada złośliwości niskiej, Gl. s. 6-7 umiarkowanej, zaś Gl. s. 8-10 wysokiej.

Wskazania do biopsji w zależności od wyniku badania PR i oznaczenia stężenia PSA są następujące:

- PR (–) / PSA < 4 ng/ml → biopsja nie jest konieczna (wskazana obserwacja, zwłaszcza powyżej 70. roku życia z wykonywaniem obu badań co 12-24 miesiące),
- PR (–) / PSA > 10 ng/ml i spodziewane naturalne przeżycie > 10 lat → biopsja konieczna,
- PR (–) / PSA 4-10 ng/ml i spodziewane naturalne przeżycie > 10 lat → postępowanie zależne od oznaczenia stężenia całkowitego PSA (ang. *total PSA*; tPSA) oraz stężenia frakcji wolnej PSA (ang. *free PSA*; fPSA) w celu obliczenia wskaźnika f/t PSA lub/i wykonania TRUS w celu określenia objętości gruczołu krokowego i obliczenia gęstości PSA (ang. *PSA density*; PSAD); PSAD oblicza się dzieląc stężenie tPSA (w ng/ml) przez objętość stercza (w cm³):
- f/t PSA < 0,18 /tPSA 4-10 ng/ml → biopsja konieczna,
- PSAD > 0,15 /tPSA 4-10 ng/ml → biopsja konieczna,
- pozostali (stężenie PSA 4-10 ng/ml bez wskazań do wykonania biopsji na podstawie PSAD lub/i f/tPSA → obserwacja z wykonywaniem badania PR i oznaczania stężenia PSA co 12 miesięcy (biopsja – wskazana, jeśli wzrost stężenia po upływie roku przewyższa 20% stężenia „pierwotnego”).

Badania przesiewowe

Dotychczas nie udowodniono skuteczności badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia RGK. Uważa się, że najistotniejsze jest oznaczanie stężenia PSA w surowicy (badanie PR ma w skriningu znaczenie drugorzędne). Skrining może mieć zastosowanie wyłącznie do populacji mężczyzn, których czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat, a zatem w wieku 50-70 lat. Objęcie skriningiem mężczyzn starszych nie jest celowe, bowiem wykrycie u nich RGK „bezobjawowego” (zwykle we wczesnym stopniu zaawansowania) nie stanowi wskazania do zastosowania leczenia radykalnego (patrz niżej). W krajach, w których skrining RGK prowadzi się od wielu lat stwierdzono wzrost liczby mężczyzn z RGK ograniczonym do gruczołu krokowego (możliwość leczenia radykalnego) oraz spadek umieralności z powodu RGK. W Polsce nie prowadzi się skriningu RGK. Niemniej, badanie PR należy wykonywać u wszystkich mężczyzn w wieku powyżej 50 lat, zgłaszających się do lekarza rodzinnego lub urologa, zaś PSA należy oznaczać u wszystkich mężczyzn w wieku 50-70 lat, u których występują objawy ze strony dolnych dróg moczowych lub wynik badania PR jest niepewny. Skrining, oparty na oznaczaniu stężenia PSA, przy założeniu dolnej granicy stężenia PSA 2,5 ng/ml lub 3 ng/ml stanowiącej wskazanie do biopsji, stwarza pewne zagrożenie „nadwykrywalności” (wykrycie raka bez znaczenia klinicznego – objętość poniżej 0,5 cm³, niewielka złośliwość u chorych z niskim stężeniem PSA). Oznaczanie stężenia PSA u mężczyzn bez wskazań do wykonania tego badania powinno być poprzedzone informacją o ryzyku związanym z tym badaniem (np. niepokój w przypadku podwyższenia stężenia PSA bez związku z RGK).

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania RGK na podstawie biopsji metodą ^{TRUS}TRU-CUT, u mężczyzny będącego kandydatem do leczenia radykalnego, należy określić stopień zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji TNM (Tabela VII).

Tabela VII. Klasyfikacja TNM w RGK z 1997 roku (według: *European Urology Association Guidelines on Prostate Cancer, 2003*)

- T Guz pierwotny**
 Tx Nie można ocenić guza pierwotnego
 T0 Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
 T1* Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
 T1a Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w $\leq 5\%$ wyciętej tkanki stercza
 T1b Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w $> 5\%$ wyciętej tkanki stercza
 T1c Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
 T2 Guz ograniczony do stercza¹
 T2a Guz zajmuje jeden płat stercza
 T2b Guz zajmuje obydwie płaty stercza
 T3 Guz nacieka poza torebkę stercza²
 T3a Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne)
 T3b Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
 T4 Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu i/lub ścianę miednicy
- N Okoliczne (regionalne) węzły chłonne³**
 Nx Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
 N0 Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
 N1 Przerzut(y) w regionalnych węzłach chłonnych
- M Przerzuty odległe⁴**
 Mx Nie można ocenić przerzutów odległych
 M0 Nie stwierdza się przerzutów odległych
 M1 Przerzuty odległe
 M1a Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
 M1b Przerzut(y) do kości
 M1c Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

* stopień zaawansowania T1 ma zastosowanie jedynie w odniesieniu do zaawansowania klinicznego, ocenianego na podstawie przesłanek klinicznych, nie dotyczy on zaawansowania patologicznego, ocenianego na podstawie badania stercza usuniętego metodą prostatektomii radykalnej.

¹ Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej w jednym lub obydwu płatach stercza, lecz niewyczuwalny w badaniu palpacyjnym i niewidoczny w badaniach obrazowych, klasyfikowany jest jako T1c.

² Guz naciekający wierzchołek stercza lub torebkę stercza (bez jej przekroczenia), klasyfikowany jest jako T2 a nie T3.

³ Za regionalne węzły chłonne uważa się węzły miednicy mniejszej, znajdujące się poniżej rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej. Jedno- lub obustronne istnienie przerzutów w węzłach chłonnych nie ma wpływu na klasyfikację cechy N.

⁴ Jeśli przerzuty są mnogie, podstawę klasyfikacji stanowi przerzut najbardziej zaawansowany.

Stopień klinicznego zaawansowania guza miejscowego (cT) ocenia się na podstawie badania PR, TRUS, biopsji oraz u niektórych chorych na podstawie komputerowej tomografii (KT) miednicy lub/i obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MR) zwykle z użyciem cewki doodbytniczej. Badanie MR, wykonane z użyciem doodbytniczej cewki powierzchniowej, jest najdokładniejszą metodą nieinwazyjną w ocenie raka zaawansowanego miejscowo, zwłaszcza naciekającego pęcherzyki nasienne.

Badania, mające na celu wykrycie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, mają zastosowanie u potencjalnych kandydatów do leczenia radykalnego. Ustalając wskazania do oceny cechy N, należy uwzględnić między innymi pierwotne stężenie PSA. Znikome ryzyko istnienia przerzutów w tych węzłach, wynoszące niespełna 10%, dotyczy chorych, u których stężenie PSA w surowicy jest niższe niż 20 ng/ml, guz pierwotny jest ograniczony do jednego płata (cT2a) i Gl. s. nie przekracza 6. U tych chorych można zaniechać dokonywania oceny cechy N przed podjęciem leczenia. Najdokładniejszym sposobem oceny regionalnych węzłów chłonnych u chorych na RGK klinicznie ograniczonego jest ich wycięcie (limfadenektomia „otwarta” lub laparoskopowa) i badanie histopatologiczne. Badania obrazowe (KT i MR) mogą ujawnić jedynie powiększenie węzłów, nie zawsze jednoznaczne z istnieniem w nich przerzutów. W przypadku stwierdzenia w badaniu KT powiększenia regionalnych węzłów chłonnych można wykonać ich biopsję aspiracyjną pod kontrolą KT; dodatni wynik biopsji pozwala na zaniechanie limfadenektomii.

O możliwości istnienia przerzutów do kości świadczy zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy (u 70% chorych z przerzutami kostnymi). Najczulszą metodą wykrywania jest scyntygrafia kości. Nieprawdziwie ujemny wynik scyntygrafii kości uzyskuje się tylko u 8% chorych z przerzutami do kości. Obrazy nieprawdziwie dodatnie (zmiany zwyrodnieniowe lub zapalne kości, stan po złamaniu kości, choroba Pageta) można zweryfikować na podstawie badań rentgenowskich (RTG). Natomiast czułość badań RTG wykonywanych w celu rozpoznania przerzutów do kości jest niezadowalająca – wykazują one istnienie przerzutu 3-18 miesięcy później niż scyntygrafia. Wykonanie scyntygrafii kości u chorych będących kandydatami do leczenia radykalnego jest wysoce uzasadnione, jeśli stężenie PSA wynosi powyżej 20 ng/ml (nie ma potrzeby wykonywania tego badania przy stężeniu PSA poniżej 10 ng/ml). Ustalając wskazania do scyntygrafii kości, jeśli stężenie PSA wynosi 10-20 ng/ml, należy uwzględnić złośliwość RGK określoną na podstawie biopsji – Gl. s. ≥ 7 skłania do wykonania tego badania.

Czynniki, które należy wziąć pod uwagę określając ryzyko naciekania poza gruczołem krokowym oraz istnienia przerzutów do węzłów chłonnych i kości są następujące: stężenie PSA w surowicy, Gl. s. oraz stopień klinicznego zaawansowania raka (cT). Zależności między tymi cechami przedstawione są między innymi w tzw. tabelach Partina, sporządzonych na podstawie badań przeprowadzonych na dużych grupach chorych. Niemniej, interpretując dane zawarte w tabelach Partina lub innych zestawieniach tego rodzaju w odniesieniu do konkretnego chorego, należy zachować krytycyzm.

Leczenie

Wybór metody leczenia RGK zależy od jego stopnia zaawansowania oraz od wieku chorego. Leczenie radykalne (chirurgiczne, radioterapia – teleterapia lub brachyterapia) ma zastosowanie jedynie (zwłaszcza leczenie chirurgiczne) u chorych na raka ograniczonego

do gruczołu krokowego (cT1-2 N0 M0), których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Nie określa się jednoznacznie granicy wieku, powyżej której radykalne leczenie chirurgiczne nie ma zastosowania. Uwzględnić jednak należy, że wzrost ryzyka wystąpienia chorób współistniejących związany z wiekiem chorych powoduje, iż u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat zmniejsza się rzeczywiste ryzyko zgonu z powodu RGK. Podobne kryteria, jednak mniej restrykcyjne względem wieku, stosuje się w odniesieniu do radioterapii radykalnej. Wybór metody radykalnego leczenia powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod.

Zasadniczą metodą leczenia zachowawczego RGK jest leczenie hormonalne, polegające na wyeliminowaniu androgenów endogennych oraz zablokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego. Przyczynia się ono do spowolnienia rozwoju choroby, nie jest jednak w stanie doprowadzić do wyleczenia chorego. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją i zastosować leczenie hormonalne w razie stwierdzenia progresji RGK. W czasie leczenia hormonalnego, po okresie wybitnej poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny). W leczeniu RGK hormonoopornego stosuje się chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) stosuje się leczenie objawowe.

W niektórych sytuacjach uzasadnione jest zaniechanie leczenia aktywnego i objęcie chorych ścisłą obserwacją do czasu wystąpienia progresji mierzonej zwykle wzrostem stężenia PSA (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, badanie PR nie rzadziej niż co 6 miesięcy). Ścisła obserwacja stanowi pierwszy etap leczenia odroczonego. Warunkiem podstawowym jest dostosowanie się chorego do wymogów obserwacji oraz zrozumienie przezeń istoty tego postępowania. Podejście takie można zastosować w następujących sytuacjach:

- cT1a Nx-0 M0, Gl. s. < 7, spodziewane przeżycie naturalne > 10 lat (zalecane wykonywanie kontrolnych biopsji),
 - cT1b-2b, Gl. s. < 7, objawy choroby /–/, spodziewane przeżycie naturalne < 10 lat.
- Zastosowanie ścisłej obserwacji można rozważać również w następujących sytuacjach:
- cT1b-2b Nx-0 M0, Gl. s. ≤ 4, spodziewane przeżycie naturalne 10-15 lat,
 - brak akceptacji działań niepożądanych aktywnego leczenia przez chorych,
 - wysokie stężenie PSA (sugeruje brak możliwości wyleczenia chorego), dolegliwości /–/,
 - cT3-4, Gl. s. < 7, krótkie spodziewane przeżycie chorego, dolegliwości /–/,
 - cT1-4, M1, dolegliwości /–/.

Leczenie radykalne

Prostatektomia radykalna

Prostatektomia radykalna wykonywana z dostępu załonowego, kroczonego lub metodą laparoskopową, polega na całkowitym usunięciu gruczołu wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Miarą onkologicznej doszczętności operacji jest spadek stężenia PSA w surowicy do tzw. stężenia nieoznaczalnego (< 0,2 ng/ml). Jeśli prostatektomia jest doszczętna, stężenie PSA staje się „nieoznaczalne” po upływie 3 tygodni od operacji. Wyższe stężenie

PSA, oznaczone we wczesnym okresie po operacji, może świadczyć o niedoszczędności miejscowej, pozostawieniu fragmentu prawidłowego gruczołu w miejscu operacji lub o istnieniu przerzutów niewykrytych przed operacją. Prostatektomia zapewnia przeżycie 10-letnie bez wznowy rzędu 65-75%. Przeżycie 5-letnie i 10-letnie bez wznowy biochemicznej (wzrost stężenia PSA po okresie utrzymywania się stężenia „nieoznaczalnego”) po prostatektomii wynosi odpowiednio 69-84% i 47-75%.

Jeśli badanie histopatologiczne preparatu operacyjnego wykazuje „dodatnie” marginesy chirurgiczne (obecność komórek raka w obrębie brzegów preparatu lub naciekanie poza gruczołem, zwłaszcza o dużej złośliwości – Gl. s. >7), można zmniejszyć ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej nowotworu poddając chorego napromienianiu z pól zewnętrznych. Zmniejszenie ryzyka wznowy biochemicznej, jeśli stopień patologicznego zaawansowania raka, określony po prostatektomii przewyższa pT2 (zwłaszcza, jeśli Gl. s. wynosi 8-10), można uzyskać stosując leczenie hormonalne po operacji.

Powikłaniami prostatektomii radykalnej są między innymi: brak lub zaburzenia wzdwoju prącia (uszkodzenie nerwów przebiegających w bezpośrednim sąsiedztwie gruczołu krokowego) u 30-100% operowanych, nietrzymanie moczu o różnym nasileniu (uszkodzenie zwieracza zewnętrznego cewki moczowej) u 0-50% operowanych, zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego u 2-9% operowanych. Każde z tych powikłań można leczyć z powodzeniem odpowiednimi metodami.

Zasadniczą metodą monitorowania chorych po radykalnej prostatektomii jest oznaczenie stężenia tPSA w surowicy (oznaczanie fPSA nie ma uzasadnienia). Zalecany jest następujący schemat oznaczeń: po 3, 6 i 12 miesiącach od operacji, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i później co rok. Wystąpienie wznowy biochemicznej po upływie długiego czasu od operacji (> 1 rok) oraz szybki wzrost stężenia PSA przemawiają za istnieniem przerzutów. Powolny wzrost stężenia PSA występujący w krótszym czasie po operacji sugeruje wznowę miejscową. W takiej sytuacji należy rozważyć zastosowanie miejscowej radioterapii. W przypadku uogólnienia pozostaje leczenie hormonalne.

Radioterapia

Istnieją 3 metody radioterapii – napromienianie od zewnątrz (ang. – *external beam radiotherapy*; EBRT) metodą konwencjonalną, EBRT metodą konformalną (ang. *tri-dimensional conformal radiation therapy*; 3D-CRT) oraz napromienianie śródtkankowe (brachyterapia). Wskazanie do limfadenektomii miednicznej u kandydatów do radioterapii stanowi stężenie PSA wynoszące > 20 ng/ml (według niektórych > 10 ng/ml). Nierzadko zdarza się, że stopień klinicznego zaawansowania guza u chorych poddanych radioterapii jest mniejszy od patologicznego stopnia zaawansowania. Dlatego trudno jest porównywać wyniki radioterapii i prostatektomii radykalnej. Przed radioterapią niemal z reguły poddaje się chorych leczeniu hormonalnemu (patrz niżej), mającemu na celu zmniejszenie objętości guza i gruczołu krokowego. Stosowanie leczenia hormonalnego po radioterapii RGK o dużej złośliwości (Gl. s. 7-10) lub zaawansowanego miejscowo (T3 N0 M0) stwarza możliwość poprawy wyników leczenia. Ryzyko powikłań w postaci impotencji lub/i nietrzymania moczu po radioterapii jest znacznie mniejsze niż po prostatektomii radykalnej. Zasadniczym miernikiem skuteczności radioterapii jest obniżenie stężenia PSA w surowicy do < 1 ng/ml po upływie roku. Wznowę biochemiczną (wzrost stężenia PSA po osiągnięciu przezeń nadiru, czyli stężenia minimalnego) rozpoznaje się zgodnie z kryteriami ASTRO (*American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*), jeśli 3 kolejne oznaczenia po osiągnięciu nadiru

wykazują wzrost stężenia. Wykonanie prostatektomii radykalnej w przypadku wznowy miejscowej raka po radioterapii (możliwe u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych i narządach odległych) jest obarczone bardzo dużym ryzykiem powikłań. W przypadku wznowy biochemicznej po radioterapii należy zastosować leczenie hormonalne.

Napromienianie od zewnątrz metodą konwencjonalną

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych poddanych EBRT są: stopień złośliwości Gl. s. > 7 oraz stężenie PSA > 10 ng/ml (Tabela VIII). EBRT konwencjonalna zapewnia przeżycie 10-letnie bez objawów nowotworu u 43-100% chorych, jednak przeżycie 10-letnie bez wznowy biochemicznej wynosi 34-40%.

Tabela VIII. Kategorie rokownicze chorych poddanych radioterapii z pól zewnętrznymi z powodu RGK w stopniu zaawansowania klinicznego T1-T2 (według Zagarsa i wsp. 1997)

Kategoria rokownicza	Złośliwość (Gl. s.)	Stężenie PSA przed EBRT	Stan po 6 latach od EBRT		
			Wznowa biochemiczna	Wznowa miejscowa	Przerzuty odległe
I	2-6	≤ 4 ng/ml	6%	3%	0%
II	7-10	≤ 4 ng/ml	30%	24%	1%
	2-7	4-10 ng/ml			
III	8-10	4-10 ng/ml	40%	26%	4%
	2-7	10-20 ng/ml			
IV	8-10	10-20 ng/ml	88%	43%	12%
	2-10	> 20 ng/ml			

Napromienianie od zewnątrz metodą konformalną

Obecnie 3D-CRT powinna być standardową metodą radykalnej radioterapii w RGK. Metoda ta polega na napromienianiu z pól zewnętrznych możliwie jak najmniejszego obszaru zawierającego guz z określonym marginesem, ocenionego na podstawie obrazowania trójwymiarowego w badaniu KT. Umożliwia zastosowanie wyższych dawek całkowitych promieniowania oraz oszczędzenie krytycznych tkanek i narządów sąsiadujących, a tym samym zmniejsza ryzyko powikłań popromiennych. Zalecana standardowa dawka całkowita w technice 3D-CRT wynosi 70 Gy we frakcjonowaniu konwencjonalnym po 2 Gy. Istnieją dane, że podwyższenie dawki całkowitej na obszar napromieniany do 78 Gy prowadzi do poprawy stopnia kontroli miejscowej i wydłużenia całkowitego przeżycia. Przeżycie 5-letnie bez wznowy biochemicznej po 3D-CRT uzyskuje się u około 90% chorych w stopniu T1-2a oraz u niespełna 75% chorych w stopniu T2b-3.

Brachyterapia

Klasycznym wskazaniem do brachyterapii jest guz o małej objętości i niskiej złośliwości (Gl. s. <7) przy względnie niskim stężeniu PSA (< 10 ng/ml). Wykonanie elektroresekcji przezcewkowej gruczołu krokowego (ang. *transurethral resection of the prostate*; TURP) przed brachyterapią zwiększa ryzyko nietrzymania moczu po leczeniu. Brachyterapia jest przeciwwskazana w przypadku znacznego nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (> 20 punktów) na podstawie kwestionariusza I-PSS (ang. *International Pro-*

state Symptom Score) lub/i znacznego powiększenia guzka krokowego ($> 50 \text{ cm}^3$), a także spodziewanego przeżycia chorego poniżej 5 lat.

Stosuje się brachyterapię o wysokiej mocy dawki (ang. *high-dose rate*; HDR) lub o niskiej mocy dawki (ang. *low-dose rate*; LDR). HDR polega na wprowadzeniu irydu-92 (^{92}Ir) pod kontrolą TRUS i pozostawieniu radioizotopu przez krótki czas. HDR łączy się zwykle z EBRT w celu zwiększenia dawki napromieniania. LDR polega na trwałej aplikacji radioizotopu pod kontrolą TRUS lub/i KT. Do leczenia tą metodą wykorzystuje się pallad-103 (^{103}Pd) lub jod-125 (^{125}I).

Wyniki HDR i EBRT wydają się podobne do wyników prostatektomii radykalnej. Po zastosowaniu HDR jako jedynej metody wskaźniki przeżycia 5-letniego w stopniach T1, T2a i T2b wynoszą odpowiednio 94%, 70% i 34%. Skuteczność LDR z zastosowaniem ^{103}Pd jest wysoka jedynie w stopniu T1-2 – przeżycie 10-letnie bez wznowy biochemicznej wynosi około 80%.

Powikłania po HDR (zwłaszcza zapalenie odbytnicy) zdarzają się częściej niż po LDR. Nietrzymanie moczu lub zapalenie odbytnicy po LDR występuje u odpowiednio $< 2\%$ i 1-2% leczonych. Zaburzenia wzrodu prącia stwierdza się u około 25% chorych.

Leczenie hormonalne

RGK wykazuje androgenozależność (stymulacja rozwoju przez androgeny). Wyeliminowanie wpływu androgenów prowadzi do zahamowania rozwoju RGK. Jednak w czasie leczenia dochodzi do uniezależnienia tego nowotworu od androgenów, a następnie do całkowitej hormonooporności. Leczenie hormonalne, prowadzące do obniżenia stężenia testosteronu w surowicy lub/i zablokowania receptorów androgenowych w komórkach androgenozależnych, nie jest w stanie doprowadzić do wyleczenia, jednak szybko przyczynia się do wybitnego zmniejszenia masy guza pierwotnego i przerzutów oraz spowolnienia dalszego rozwoju nowotworu.

Możliwości wyeliminowania wpływu androgenów na tkanki dla nich docelowe są następujące: (i) usunięcie jąder (orchiektomia obustronna), (ii) wyłączenie wydzielania gonadoliberyny (LH-RH) wskutek podania analogu (agonisty) LH-RH lub (iii) antagonisty LH-RH (metoda eksperymentalna), (iv) zablokowanie receptorów androgenowych wskutek podania antyandrogeny, (v) zahamowanie redukcji testosteronu do dwuhydrotestosteronu (DHT), dzięki zablokowaniu aktywności 5-reduktazy (metoda ta stosowana głównie u chorych na łagodny rozrost; być może, znajdzie zastosowanie w zapobieganiu RGK).

Pierwotne leczenie hormonalne ma zastosowanie u następujących chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego: (i) RGK ograniczony do guzka krokowego i brak zgody na leczenie chirurgiczne lub radioterapię radykalną, (ii) RGK zaawansowany miejscowo, (iii) RGK z przerzutami do węzłów chłonnych lub odległych narządów. Leczenie hormonalne stosuje się również po leczeniu radykalnym w przypadku nawrotu raka lub u niektórych chorych w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu (hormonoterapia adiuwantowa), a także przed radioterapią radykalną (hormonoterapia neoadiuwantowa).

Orchiektomia obustronna

Jest najprostszą formą hormonoterapii – prowadzi w ciągu 24 godzin do spadku stężenia testosteronu w surowicy do tzw. poziomu kastracyjnego ($< 50 \text{ ng/ml}$) i nie stwarza ryzyka wystąpienia zespołu zaostżenia objawów (ang. *flare-up phenomenon*). Jest obciążona znikomym niebezpieczeństwem powikłań. Wymaga jednak akceptacji przez chorego. Jest

możliwa do wykonania w znieczuleniu miejscowym ambulatoryjnie lub w ramach krótkotrwałej hospitalizacji. Jest najtańszą formą leczenia hormonalnego i nadal uznaje się ją za „złoty standard” leczenia chorych na zaawansowanego RGK. Ze względu na nieodwracalność nie jest akceptowana przez wszystkich chorych. W ostatnich latach jest rzadziej wykonywana w związku z wprowadzeniem farmakologicznych metod hormonoterapii. Niemniej, możliwość jej wykorzystania u chorych na zaawansowanego RGK, zwłaszcza z przerzutami do kości, jest w naszych warunkach niedoceniana.

Analogi LH-RH

Stosowanie analogów LH-RH (goserelina, busarelina, leuproleina, tryptorelina) stanowi alternatywę orchiektomii. Analogi LH-RH zaburzają funkcjonowanie osi hormonalnej podwzgórze-przysadka mózgowa-jądra. Syntetyczne analogi LH-RH, podobnie jak LH-RH endogenny, stymulują przysadkę do produkcji gonadotropin (LH i FSH). W początkowym okresie po podaniu (3-5 dni) dochodzi do wzrostu stężenia testosteronu w surowicy. Stałe stosowanie analogu LH-RH przyczynia się jednak do zablokowania wydzielania gonadotropin i następnego zaprzestania wydzielania testosteronu przez jądra. Zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy do poziomu kastracyjnego następuje po około 21-29 dniach u większości leczonych, jednak u 5-13% chorych utrzymuje się powyżej tego poziomu, co stwarza konieczność śledzenia stężenia testosteronu w surowicy w czasie leczenia analogiem LH-RH.

U chorych na RGK, zwłaszcza zaawansowanego, leczonych wyłącznie analogiem LH-RH, występuje ryzyko progresji i nasilenia objawów choroby wskutek początkowego wzrostu stężenia testosteronu w surowicy. W przypadku dużej objętości guza pierwotnego istnieje ryzyko zatrzymania moczu lub ucisku rdzenia kręgowego w następstwie złamania kompresyjnego kręgow. Zapobieganie następstwom wzrostu stężenia testosteronu w wyniku zastosowania analogu LH-RH polega na wstępnym podaniu antyandrogenu (patrz niżej), którego stosowanie należy utrzymać przez miesiąc. U chorych, obarczonych ryzykiem wystąpienia groźnych następstw zespołu zaostrenia, sugeruje się wykonanie orchiektomii, tym bardziej, że hormonoterapia przerywana (patrz niżej) nie ma u nich zastosowania.

Orchiektomia oraz leczenie analogiem LH-RH mają charakter monoterapii. Po operacji pozostają we krwi jedynie androgeny pochodzenia nadnerczowego. W celu zablokowania ich działania stosuje się antyandrogen. Postępowanie polegające na zastosowaniu antyandrogenu u poddanych orchiektomii lub leczonych analogiem LH-RH określa się nazwą maksymalnej lub całkowitej blokady androgenowej (ang. *maximum androgen blockade*; MAB lub *complete androgen blockade*; CAB). Dostępne są antyandrogeny niesteroidowe: flutamid, bikalutamid, nilutamid (zarejestrowany, niedostępny w Polsce) oraz steroidowe: octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu. Antyandrogenem stosowanym najczęściej w ramach MAB jest flutamid. Antyandrogeny niesteroidowe (tzw. „czyste”) blokują nie tylko receptory androgenowe jąder komórek androgenozależnych, ale także receptory androgenowe przysadki mózgowej, co powoduje wzrost wydzielania przez nią LH i następnego wzrostu stężenia testosteronu w surowicy u chorych, u których jądra są zachowane. Utrzymanie produkcji testosteronu przez jądra w czasie leczenia wyłącznie antyandrogenem niesteroidowym stwarza możliwość zachowania funkcji seksualnych. Testosteron znajdujący się we krwi ulega przekształceniu w estradiol pod wpływem aromatazy. Wzrost stężenia estradiolu w surowicy powoduje nierzadko wystąpienie ginekomastii oraz bolesności sutków. Octan cyproteronu, będący antyandrogenem steroidowym, działa dwójako: blokuje

receptory androgenowe oraz powoduje zmniejszenie wydzielania LH i FSH w wyniku efektu antygonadotropowego i tym samym przyczynia się do zmniejszenia produkcji testosteronu. Efekt progestagenny octanu cyproteronu powoduje, że lek ten można wykorzystać do leczenia uderzeń gorąca (patrz niżej) u chorych leczonych analogami LH-RH.

MAB (orchiektomia + antyandrogen lub agonista LH-RH + antyandrogen)

Stosowana w przypadku zaawansowanego RGK prowadzi do poprawy subiektywnej u większości chorych i do poprawy obiektywnej u około połowy chorych. Do progresji biochemicznej u leczonych MAB z powodu RGK z przerzutami do kości dochodzi po 13-16 miesiącach, zaś do progresji klinicznej po 18-36 miesiącach; czas przeżycia ogólnego wynosi 23-37 miesięcy. Czas przeżycia chorych na RGK zaawansowanego miejscowo objętych MAB wynosi około 4,5 lat. Przeżycie chorych poddanych MAB jest nieco dłuższe od przeżycia leczonych wyłącznie analogiem LH-RH. Różnica między wskaźnikami przeżycia 5-letniego poddanych MAB oraz leczonych wyłącznie analogiem LH-RH jest wprawdzie znamienna statystycznie, jednak niewielka i wynosi 2-3%, co stanowi, że nie ma ona znaczenia klinicznego zwłaszcza, jeśli uwzględnić zmniejszenie jakości życia, związane z dodaniem antyandrogenu oraz wzrost kosztów leczenia. Skuteczność terapeutyczna MAB (orchiektomia + flutamid) nie różni się istotnie od skuteczności orchiektomii u chorych na zaawansowanego RGK. Ostatecznie można stwierdzić, że w przypadku pojedynczych przerzutów do kości (ang. *minimal disease*) można poprzestać na orchiektomii do czasu wystąpienia cech progresji raka, zaś w przypadku licznych przerzutów (ang. *extensive disease*) korzystnie jest zastosować MAB od początku. Niemniej, kwestię zarówno jakości życia, jak i kosztów leczenia trzeba szczegółowo omówić z chorym, przedstawiając wszystkie zalety i wady MAB oraz monoterapii w postaci orchiektomii lub leczenia analogiem LH-RH. W momencie stwierdzenia progresji (z reguły – wzrost stężenia PSA, poprzedzający cechy kliniczne) u chorych objętych monoterapią (orchiektomia lub analog LH-RH) należy dołączyć antyandrogen.

Leczenie hormonalne można zastosować bezpośrednio po rozpoznaniu lub z opóźnieniem. Celem hormonoterapii opóźnionej, którą stosuje się dopiero w chwili wystąpienia progresji choroby (wzrost stężenia PSA w surowicy bądź wystąpienie dolegliwości u chorych z przerzutami do kości) jest uniknięcie działań niepożądanych hormonoterapii i zachowanie dobrej jakości życia, zwłaszcza sprawności seksualnej, przez możliwie długi czas. Hormonoterapię opóźnioną RGK bez przerzutów można zaproponować choremu, uświadomiwszy go w pełni o jej istocie. Natomiast postępowanie takie w przypadku RGK z przerzutami do kości przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia poważnych objawów progresji (złamania patologiczne, uciśnięcie rdzenia kręgowego), a nawet zgonu przed podjęciem leczenia. Ponadto, podjęcie hormonoterapii bez zwłoki u chorych z przerzutami powoduje opóźnienie wystąpienia bólów kostnych, progresji miejscowej guza pierwotnego oraz zmniejszenie ryzyka powstania przerzutów poza układem kostnym. Opóźnienie leczenia hormonalnego chorych z przerzutami do kości nie jest zalecane (w przypadku podjęcia na życzenie chorego wymaga ścisłej obserwacji – badanie kliniczne oraz oznaczanie stężenia PSA w surowicy wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące).

Leczenie analogiem LH-RH lub MAB farmakologiczną można przerwać po uzyskaniu korzystnego efektu leczenia w celu uwolnienia chorego od działań niepożądanych hormonoterapii. Ponowne zastosowanie analogu LH-RH następuje w okresie, w którym dochodzi do wzrostu stężenia PSA do wartości sprzed leczenia. Tę metodę określa się mianem przerywa-

nej blokady androgenowej (ang. *intermittent androgen blockade*; IAB). Istnieją przesłanki sugerujące, że IAB u chorych bez przerzutów do kości (nadal brakuje danych na temat wartości IAB u chorych z przerzutami do kości) może przyczynić się do opóźnienia powstania hormonooporności. IAB należy traktować jako obiecujące leczenie eksperymentalne.

Antyandrogen

Szczególną formą hormonoterapii jest początkowe stosowanie wyłącznie antyandrogenu w celu ograniczenia działań niepożądanych MAB (zwłaszcza zachowanie potencji u młodych chorych). Dane dotyczące monoterapii flutamidem świadczą, że jej skuteczność u chorych z przerzutami do kości (ocena na podstawie przeżycia bez cech progresji raka oraz przeżycia całkowitego) odpowiada skuteczności orchiektomii. Monoterapia flutamidem chorych na zaawansowanego RGK nie jest jednak postępowaniem uznanym powszechnie. Zasadniczymi działaniami niepożądanymi flutamidu są: bolesność sutków, zaburzenia czynności wątroby oraz biegunka.

Bikalutamid w monoterapii RGK bez przerzutów wykazuje skuteczność zbliżoną do orchiektomii, zaś u chorych z przerzutami jest mniej skuteczny. Bikalutamid (w dawce 50 mg dziennie) jest cennym lekiem do stosowania u chorych poddanych MAB, u których po wycofaniu flutamidu (patrz niżej) dochodzi do progresji. Ocena wpływu bikalutamidu, stosowanego w ramach monoterapii chorych bez przerzutów, na gęstość mineralną kości wykazała, że w czasie jego długotrwałego stosowania nie dochodzi do zaburzeń mineralizacji (ryzyko złamań w następstwie osteoporozy u leczonych wyłącznie bikalutamidem może być mniejsze niż po orchiektomii). Monoterapię bikalutamidem (150 mg dziennie) można uznać za alternatywę orchiektomii oraz MAB u wybranych chorych na RGK, również z przerzutami do kości. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi bikalutamidu są ginekomastia (prawie 50% chorych) oraz ból sutków (40% chorych).

Nilutamid nie ma zastosowania do monoterapii RGK (lek niezarejestrowany w Polsce). Jest bardziej toksyczny niż inne antyandrogeny niesteroidowe (zaburzenia widzenia, nietolerancja alkoholu, zaburzenia oddychania, zaburzenia czynności wątroby).

Octan cyproteronu jest antyandrogenem steroidowym i działa przez blokadę receptorów androgenowych oraz zmniejszenie wydzielania LH i FSH w wyniku efektu antygonadotropowego i tym samym zmniejszenie produkcji testosteronu. Efekt progestagenny leku umożliwia stosowanie w leczeniu uderzeń gorąca u chorych otrzymujących analogi LH-RH.

Następstwa działania antyandrogenów niesteroidowych i steroidowych przedstawia Tabela IX.

Tabela IX. Efekty działania endokrynnego antyandrogenów niesteroidowych i steroidowych

	Antyandrogeny niesteroidowe	Antyandrogeny steroidowe
Stężenie testosteronu w surowicy	↑	↓
Stężenie dwuhydrosteronu w surowicy	↑	↓
Stężenie LH w surowicy	↑	↓
Stężenie estradiolu w surowicy	↑	↓
Ginekomastia	Wyraźna	Niewielka
Masa stercza	↓	↓
Libido/potencja	Zachowane u części leczonych	↓

Progresja w czasie pierwotnego leczenia hormonalnego

Przyczyną progresji biochemicznej w czasie leczenia hormonalnego może być niedostateczna ablacja androgenów lub uniezależnienie się nowotworu od androgenów (androgeno-niezależność). Stwierdzenie w przypadku progresji (najlepiej przed podaniem kolejnej dawki analogu LH-RH) większego niż kastracyjnego stężenia testosteronu jest wskazaniem do badania stężenia LH. Stwierdzenie stężenia LH > 1 nakazuje zrewidowanie sposobu podawania analogu LH-RH. Stwierdzenie stężenia LH bez zmian po skorygowaniu sposobu podawania analogu LH-RH jest wskazaniem do orchiektomii z dalszą oceną stężenia PSA (wykonanie orchiektomii jest korzystne nawet wówczas, gdy leczenie analogiem LH-RH prowadzi do obniżenia). W razie kolejnego wzrostu stężenia PSA, należy zmienić leczenie i zastosować leczenie hormonalne drugiej linii.

Pośrednim miernikiem skuteczności leczenia hormonalnego drugiej linii, który można wykorzystać u chorych z objawami przerzutów do kości, jest zmniejszenie lub zupełne ustąpienie bólu. Zasadniczym sposobem oceny jest śledzenie stężenia PSA. Kryterium, świadczącym o wystąpieniu biologicznie znaczącej odpowiedzi na leczenie (zastosowanie jedynie u chorych z wyższym niż 5 ng/ml stężeniem PSA przed leczeniem drugiej linii) jest spadek stężenia PSA o przynajmniej 50% wartości sprzed leczenia, potwierdzony kolejnym oznaczeniem PSA po przynajmniej 4 tygodniach.

Jeśli do progresji dochodzi w czasie monoterapii hormonalnej (orchiektomia lub ablacja farmakologiczna), należy zastosować antyandrogen. Pierwszym elementem leczenia chorych poddanych MAB, u których dochodzi do progresji biochemicznej, jest zaprzestanie podawania antyandrogenu (ang. *antiandrogen withdrawal*; AAW). Spadek stężenia PSA w wyniku AAW stwierdza się u około 30% chorych (niezależnie od rodzaju antyandrogenu). Efekt ten może utrzymać się przez 3-6 miesięcy. Wzmocnienie efektu AAW można uzyskać stosując ketokonazol lub aminoglutetymid (patrz niżej). Zastosowanie jednego z tych leków sprawia, że korzystna odpowiedź na AAW wzrasta z 20-30% do 50-60%. Stosowanie prednizonu może przynieść złagodzenie objawów i dolegliwości u 30% chorych. Wymienione leki hamują steroidogenezę w nadnerczach. Jeśli nie stosuje się ich bezpośrednio po AAW, można je podać w momencie wzrostu stężenia PSA.

Progresja biochemiczna po AAW jest wskazaniem do stosowania innego antyandrogenu (w pierwszej kolejności – zwykle flutamid, po AAW – bikalutamid lub octan cyproteronu).

Korzystny efekt u chorych na androgenoniezależnego RGK można uzyskać stosując estrogen (ograniczeniem jest ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych). Inne metody hormonoterapii drugiej linii stanowią: estramustyna (estradiol i chlormetyna), gestageny, ketokonazol oraz aminoglutetymid. Estramustyna wywiera słabe działanie estrogenowe i cytotoksyczne (działania niepożądane związane z efektem estrogenowym leku). Stosowanie gestagenów (octanu megestrolu oraz octanu medroksyprogesteronu) ma znaczenie marginalne. Ketokonazol (antybiotyk przeciwgrzybiczy), stosowany w dużych dawkach, hamuje syntezę testosteronu i bardzo szybko prowadzi do zmniejszenia stężenia tego hormonu w surowicy. Można rozważyć jego zastosowanie do krótkotrwałego leczenia zaawansowanego RGK u chorych, u których nie można wykonać orchiektomii. Jego podawanie wiąże się z istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony wątroby i nadnerczy. Zahamowanie wydzielania kortykosteroidów nadnerczowych (mineralokortykosteroidów, glikokortykosteroidów oraz androgenów i estrogenów) można uzyskać stosując aminoglutetymid, który powoduje odwracalną „adrenalektomię farmakologiczną”. Działania niepożądane tego leku są

poważne (zapobieganie – podanie kortyzolu w celu zahamowania nadmiernego wydzielania ACTH przez przysadkę mózgową w mechanizmie sprzężenia zwrotnego). Użycie aminoglutetymidu do leczenia zaawansowanego RGK jest obecnie wybitnie ograniczone.

Powikłania leczenia hormonalnego

Działania niepożądane związane są głównie z eliminacją testosteronu (uderzenia gorąca, utrata libido i potencji, ginekomastia oraz bolesność sutków, a także zmniejszenie masy mięśni szkieletowych, osłabienie i osteoporoza). Działania niepożądane są szczegółowo przedstawione w Tabeli X.

Tabela X. Powikłania różnych form hormonoterapii raka stercza (według: European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer updated February 2003 i Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. N Engl J Med 1994; 331: 996)

Metoda leczenia	Powikłania (częstość występowania)	Uwagi
Orchiektomia	Uderzenia gorąca Zmniejszenie libido i potencji Ginekomastia i bolesność sutków Zakażenie rany (1-3%)	Do leczenia uderzeń gorąca można stosować klonidynę lub octan megestrolu
Estrogen (Dwuetylstilbestrol – DES)	Ginekomastia Powikłania zatorowo-zakrzepowe Zatrzymanie wody w ustroju Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Zmniejszenie libido i potencji	Ginekomastii można zapobiec stosując napromienianie (radioterapia) gruczołów piersiowych
Analogi LH-RH	Zmniejszenie libido i potencji Uderzenia gorąca	Zjawisku 'flare-up', występującemu u 5-10% chorych z przerzutami do kości lub guzem stercza o dużej objętości należy zapobiegać stosując antyandrogen przez 3 tygodnie przed i 1 tydzień w trakcie leczenia analogiem LH-RH
Gestageny	Zatrzymanie wody w ustroju Uczucie duszności Ginekomastia Powikłania zatorowo-zakrzepowe	Nasilenie powikłań zatorowo-zakrzepowych jest mniejsze niż u leczonych estrogenami
Ketokonazol	Nudności	Hamuje steroidogenezę w nadnerczach
Aminoglutetymid	Hepatotoksyczność	Trzeba stosować kortyzon
Estramustyna	Ginekomastia (8-10%) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburza czynność wrzeciona mitotycznego

Leczenie wspomagające chorych z przerzutami do kości

Bisfosfoniary

W wyniku leczenia ablacyjnego dochodzi do obniżenia gęstości mineralnej kości. Przerzuty RGK do kości mają wprawdzie z reguły charakter osteoblastyczny, jednak ich powstanie poprzedza faza resorpcji kości. Bisfosfoniary hamują resorpcję powstałą w wyniku

działania osteoklastów. Bisfosfoniany pierwszej generacji (etidronian i klodronian) wykazują słabe hamowanie resorpcji, natomiast amino-bisfosfoniany (pamidronian, aledronian i ibandronian, risedronian i zoledronian) są pod tym względem skuteczniejsze. Bisfosfoniany są źle wchłaniane z przewodu pokarmowego z powodu małego ich powinowactwa do tłuszczów. Czas półtrwania bisfosfonianów w kościach jest długi, ponieważ ulegają uwolnieniu dopiero w momencie resorpcji tej części tkanki kostnej, z którą zostały związane.

Bisfosfonianem, uznanym za skuteczny w RGK z przerzutami do kości, jest zoledronian. Wykazano możliwość wyraźnego zmniejszenia nasilenia bólów, częstości powikłań kostnych i wydłużenia czasu do ich wystąpienia oraz znamiennego zmniejszenia biochemicznych objawów resorpcji kości i tworzenia nowej tkanki kostnej u chorych leczonych hormonalnie i otrzymujących zoledronian. Zoledronian jest pierwszym bisfosfonianem o udowodnionej aktywności u chorych na uogólnionego RGK (skuteczność innych bisfosfonianów u tych chorych jest wątpliwa). Niemniej przed ostatecznym uznaniem, że lek ten należy stosować powszechnie u chorych na RGK z przerzutami do kości (zwłaszcza do zapobiegania przerzutom), trzeba uzyskać dane świadczące jednoznacznie o korzystnym stosunku kosztów stosowania zoledronianu do jego skuteczności klinicznej.

Chemioterapia

Chemioterapia jedno lub wielolekowa u chorych na hormonoopornego RGK jest mało skuteczna (brak znamiennego wpływu na przeżycie), natomiast wykazuje dużą toksyczność ze względu na zmniejszenie rezerwy szpiku kostnego (naciekanie nowotworowe, zwykle podeszły wiek oraz zły stan ogólny chorych). Chemioterapia stosowana jest u niektórych chorych w celu uzyskania krótkotrwałej poprawy. W trakcie chemioterapii chorzy powinni pozostawać pod wpływem hormonoterapii (zazwyczaj monoterapia – kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna) po wcześniejszym (4-6 tygodni przed zastosowaniem chemioterapii) odstawieniu antyandrogenu w celu wywołania efektu „odstawienia”.

W ramach chemioterapii RGK z przerzutami do kości najlepsze wyniki (kontrola dolegliwości bez wydłużenia przeżycia) osiągane są w wyniku stosowania mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem. Innymi lekami, które prowadzą do obniżenia stężenia PSA i poprawy subiektywnej (czas trwania 7-13 miesięcy u 60-80% chorych) są: taksoidy (docetaksel i paklitaksel), estramustyna w połączeniu z winblastyną lub etopozydem).

Radioterapia

Napromienianie z pól zewnętrznych lub systemowe stosowanie izotopu radioaktywnego (stront-89, ren-186 lub samar-153) ma zastosowanie wyłącznie u chorych z bólami w przebiegu hormonoopornego RGK z przerzutami do kości, które nie dają się opanować leczeniem farmakologicznym. Skuteczność (czasowe zmniejszenie lub ustąpienie bólów) dotyczy 85-100% chorych napromienianych.

Szczególną metodą radioterapii chorych z rozległymi przerzutami do kości jest napromienienie jednej połowy ciała, a po 3-4 tygodniach, drugiej połowy. Możliwość stosowania takiego leczenia jest jednak znacznie ograniczona z powodu mielosupresji.

Mniej obciążające i prostsze jest dożylnie podanie jednego z wymienionych radioizotopów, które po wychwyceniu i skumulowaniu w obrębie przerzutów wywierają efekt cytotoksyczny. Ustąpienie częściowe lub całkowite bólu można uzyskać u 60-90% chorych. Radioterapia tego rodzaju również wywiera działanie mielosupresyjne. Dlatego u chorych z rozległymi przerzutami nie ma ona zastosowania.

Leczenie przeciwbólowe

Ból związany z przerzutami RGK do kości występuje u ponad 60% chorych. Zwykle ustępuje lub zmniejsza się w następstwie leczenia hormonalnego, leczenia zoledronianem lub radioterapii. Farmakologiczne leczenie przeciwbólowe należy prowadzić stosując zasadę „drabiny analgetycznej” obejmującej 3 stopnie postępowania: (i) niesteroidowy lek przeciwzapalny + wspomagający lek przeciwbólowy, (ii) niesteroidowy lek przeciwzapalny + wspomagający lek przeciwbólowy + słaby opioid, (iii) niesteroidowy lek przeciwzapalny + wspomagający lek przeciwbólowy + silny opioid.

Postępowanie doraźne w przypadku powikłań z powodu przerzutów do kości

Złamania kości w przebiegu przerzutów RGK występują względnie rzadko (przerzuty o charakterze kościotwórczym). Złamanie kości długich wymaga zaopatrzenia ortopedycznego. W razie masywnych przerzutów do kręgosłupa z zagrażającym złamaniem kompresyjnym i uciskiem rdzenia kręgowego należy bezwzględnie zastosować gorset ortopedyczny. W dokonanym zespole ucisku rdzenia w następstwie złamania lub zwiększenia masy przerzutu bezwzględnie konieczne jest podanie kortykosteroidu (działanie przeciwozrostkowe). Niekiedy niezbędne jest chirurgiczne odbarczenie rdzenia kręgowego.

Postępowanie doraźne w przypadku powikłań ze strony układu moczowego

Zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu ze znacznym zaleganiem moczu w pęcherzu u chorych nieleczonych, stanowi wskazanie do wprowadzenia cewnika przez cewkę do pęcherza lub do wytworzenia przezskórnej przetoki nadłonowej i rozpoczęcia leczenia hormonalnego. Duża część chorych odzyskuje możliwość samodzielnego oddawania moczu po kilku lub kilkunastu tygodniach hormonoterapii. Jeśli zatrzymanie moczu jest następstwem progresji w czasie leczenia hormonalnego, należy wykonać elektroresekcję przezcewkową (ang. *transurethral resection of the prostate*; TURP) lub wytworzyć przetokę nadłonową, jeśli przeprowadzenie TURP nie jest możliwe.

Nacieczenia ujęć moczowodowych przez guz i wystąpienia wodonercza jest wskazaniem do wprowadzenia samoutrzymującego cewnika górnych dróg moczowych (drenaż wewnętrzny cewnikiem 2xJ) lub wytworzenia przezskórnej przetoki nerkowej. Wskazania do odbarczenia górnych dróg moczowych istnieją u chorych, u których wodonerczu towarzyszy przewlekła niewydolność nerkowa (zwykle wystarcza odprowadzenie moczu z bardziej wydolnej nerki). Wytworzenie przetoki nerkowej jest niezbędne, jeśli zastój zakażonego moczu w górnych drogach moczowych jest powikłany zakażeniem uogólnionym.

Tabela XI. Podsumowanie ogólnych zasad leczenia chorych na RGK (według: EAU Guidelines Pocket Edition 2, EAU 2003)

Stopień zaawansowania raka	Postępowanie	Uwagi
cT1a	Ścisła obserwacja	Postępowanie standardowe w przypadku RGK dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanego u chorych, u których spodziewane przeżycie naturalne wynosi < 10 lat (spodziewane przeżycie naturalne > 10 lat jest wskazaniem do ponownej oceny stopnia zaawansowania raka z użyciem ^{TRUS} TRU-CUT).

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Stopień zaawansowania raka	Postępowanie	Uwagi
	Prostatektomia radykalna	Zalecana u młodych chorych z długim spodziewanym przeżyciem naturalnym (zwłaszcza w RGK źle zróżnicowanym).
	Radioterapia radykalna	Jak wyżej (z uwzględnieniem wyższego ryzyka powikłań po wcześniejszym TURP).
	Leczenie hormonalne	Niestosowane.
cT1b-2b	Ścisła obserwacja	Zastosowanie u „bezobjawowych” chorych na RGK dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanego ze spodziewanym przeżyciem naturalnym < 10 lat oraz u chorych nieakceptujących działań niepożądanych leczenia.
	Prostatektomia radykalna	Standardowe leczenie chorych ze spodziewanym przeżyciem naturalnym > 10 lat, akceptujących możliwość wystąpienia powikłań związanych z leczeniem. Hormonoterapia adiuwantowa nieuzasadniona.
	Radioterapia radykalna	Stosowana u chorych z przeżyciem naturalnym > 10 lat, akceptujących możliwość wystąpienia powikłań związanych z leczeniem oraz u chorych z przeciwwskazaniami do prostatektomii radykalnej (zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej bez poprawy przeżycia po zastosowaniu hormonoterapii neoadiuwantowej w przypadku raka źle zróżnicowanego).
	Leczenie hormonalne	Stosowane u „objawowych” chorych poza możliwością leczenia radykalnego.
cT3-4	Ścisła obserwacja	Możliwa do stosowania u „bezobjawowych” chorych na RGK T3 dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanego ze spodziewanym przeżyciem naturalnym < 10 lat.
	Radioterapia radykalna	Możliwość stosowania u wybranych chorych – cT3 N0 M0, spodziewane przeżycie naturalne > 5-10 lat (zalecane połączenie radioterapii z hormonoterapią).
	Leczenie hormonalne	Zalecane u „objawowych” chorych na rozległego RGK cT3-4 ze stężeniem PSA > 25 ng/ml.
cT1-4 N/+ / M0	Ścisła obserwacja	Zalecana u „bezobjawowych” chorych, chcących świadomie opóźnić leczenie hormonalne w celu uniknięcia powikłań z nim związanych.
	Leczenie hormonalne	Postępowanie standardowe.
cT1-4 N/+ / M1	Leczenie hormonalne	Postępowanie standardowe (u chorych „objawowych” stosowanie bez zwłoki).

Zasady obserwacji chorych leczonych hormonalnie

Chorzy leczeni hormonalnie wymagają ścisłej obserwacji mającej na celu wczesne wykrycie progresji choroby. W ramach obserwacji należy wykonywać w odpowiednim czasie (patrz niżej) następujące badania: ocena poczucia i dolegliwości chorego, badanie fizykal-

ne oraz PR, oznaczanie stężenia PSA i aktywności fosfatazy zasadowej oraz stężenia kreatyniny w surowicy, określanie stężenia hemoglobiny we krwi, wykonywanie badania RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz scyntygrafii kości.

Badania kontrolne chorych bez przerzutów (M0), u których leczenie jest skuteczne (brak dolegliwości, dobry stan ogólny, stężenie PSA poniżej 4 ng/ml), wyznacza się co 6 miesięcy. Chorych z przerzutami (M1), u których leczenie jest skuteczne, bada się co 3-6 miesięcy. Schemat obserwacji chorych, u których występuje progresja, określa się indywidualnie.

Wyrazem skuteczności hormonalnego leczenia jest spadek stężenia PSA (lepsze rokowanie dotyczy chorych z niższym stężeniem PSA w chwili rozpoznania RGK i w chwili rozpoczęcia hormonalnego leczenia, z krótszym czasem do uzyskania najniższego stężenia PSA oraz z niższą bezwzględną wartością tego stężenia). U chorych leczonych hormonalnie z powodu RGK zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego, zawsze dochodzi do progresji, której pierwszym sygnałem jest wzrost stężenia PSA. Stopień podwyższenia stężenia PSA przed leczeniem u większości chorych odzwierciedla pośrednio stopień zaawansowania choroby i rozległość przerzutów, jednak u niektórych chorych na RGK o wysokiej złośliwości, stężenie PSA może być podwyższone nieznacznie (brak wydzielania przez niektóre raki o niskim zróżnicowaniu). Dlatego, nie zaleca się wykorzystywania stężenia PSA oznaczonego przed leczeniem do prognozowania czasu utrzymywania się skuteczności hormonalnego leczenia. Znaczenie prognostyczne ma natomiast stężenie PSA po 3 lub 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia hormonalnego oraz wielkość nadiru PSA. Kryteriów tych nie można wprawdzie traktować bezwzględnie w odniesieniu do konkretnego chorego, jednak spadek stężenia PSA do wartości „prawidłowej”, a zwłaszcza do stężenia „nieoznaczalnego”, uznaje się za wysoce korzystny czynnik rokowniczy, sugerujący, że czas utrzymywania się skuteczności leczenia hormonalnego będzie długi.

Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w zaawansowanym RGK może świadczyć o wystąpieniu pozanerkowej niewydolności nerek, będącej następstwem utrudnienia odpływu moczu z górnych dróg moczowych wskutek nacieczenia ujść moczowodowych przez nowotwór. Rozpoznanie wodonercza ustala się na podstawie USG.

Obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi lub/i dodatni wynik prób wątrobowych mogą być wyrazem progresji raka i/lub toksyczności leczenia hormonalnego.

Oznaczanie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy ma zastosowanie u chorych z przerzutami (M1). Wzrost aktywności tego enzymu występuje w następstwie progresji przerzutów, ale także w przebiegu osteoporozy, będącej powikłaniem ablacji androgenowej.

Scyntyografię kości należy wykonać w razie progresji przerzutów do kości lub jej podejrzenia. Czas, w którym wykonuje się kontrolną scyntyografię kości oraz badania RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej ustala się indywidualnie w odniesieniu do konkretnego chorego, aczkolwiek nie ma wskazań do rutynowego wykonania tych badań w ramach obserwacji chorych „bezobjawowych”.

Piśmiennictwo

– Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1731-1739.

– Boccardo F, Barichello M, Battaglia M i wsp. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 42: 481-490.

- Boccon-Gibod L. Monitoring and treating the patient after radical treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 1994; 20: 154-159.
- Catalona WJ, Richiek JP, Ahmann FR i wsp. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6639 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-1290.
- Chadwick DJ, Gillatt DA, Gingell JC Medical or surgical orchidectomy: the patients' choice. *Br Med J* 1991; 302: 572.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Wydawnictwo Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2003.
- Fleming ID, Cooper JS, Hemson DE i wsp. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. Lippincott, Philadelphia 1997: 219-222.
- Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D i wsp. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol* 1996; 47: 708-712.
- Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R i wsp. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681-1686.
- ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1010-1011.
- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen. *J Urol* 1994; 151: 1571-1574.
- Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Clinical oncology update: prostate cancer. Is screening for prostate cancer the current standard? No. *Eur J Cancer* 1997; 33: 348-353.
- Lawton CA, Winter K, Murray K i wsp. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Phys* 2001; 49: 937-946.
- Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW i wsp. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1030-1039.
- Munshi HG, Pienta KJ, Smith DC. Chemotherapy in patients with prostate specific antigen-only disease after primary therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2175-2180.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG i wsp. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-3911.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ i wsp. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjunct to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Phys* 2001; 50: 1243-1252.
- Potosky AL, Knopf K, Clegg LX i wsp. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750-3757.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
- Reese D. M. Choice of hormonal therapy for prostate cancer. *Lancet* 2000; 355: 1474-1475.
- Rini BI, Small EJ. Cancer of the prostate. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 286-291.
- Siedlecki P. Rak gruczolę krokowego. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia Kliniczna* (wyd. 1). Borgis-Wydawnictwo Medyczne. Warszawa 2001; tom II: 270-283.
- Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL i wsp. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-955.

– Smith MR, Eastham J, Gleason DM i wsp. Randomized controlled trial of Zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008-2012.

– Tannock IF, Osoba D, Stockler MR i wsp. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end-points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-1764.

Nowotwory złośliwe jądra

Epidemiologia i etiologia

Nowotwory złośliwe jądra występują rzadko (1-1,5% wszystkich nowotworów złośliwych), aczkolwiek w ciągu ostatniej dekady obserwuje się tendencję powolnego wzrostu liczby zachorowań. Najczęściej rozpoznawane są w grupie wieku 25-40 lat. W 2000 roku w Polsce odnotowano 617 nowych zachorowań (wskaźnik struktury 1,1%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 2,9/100 000). W przebiegu nowotworów jądra w 2000 roku zmarło w Polsce 122 chorych (wskaźnik struktury 0,3%, standaryzowany współczynnik umieralności 0,6/100 000). W około 1-3% przypadków nowotwór dotyczy obu jąder.

Najczęściej (90-95%) rozpoznawane są nowotwory zarodkowe – nasieniaki (*seminoma*) i nienasieniaki (*nonseminoma*). W razie obecności obu rodzajów utkania histologicznego, obowiązuje postępowanie właściwe dla nienasieniaków. Stąd, rozpoznanie nasieniaka odnosi się do nowotworów zawierających wyłącznie to utkanie (tzw. czyste nasieniaki). Czyste nasieniaki stanowią około 40% wszystkich nowotworów zarodkowych jądra. Nienasieniaki dominują wśród chorych w 3. dekadzie życia, natomiast czyste nasieniaki rozpoznawane są głównie u chorych w 4. dekadzie życia.

Do czynników ryzyka zachorowania na nowotwory jądra należą: rodzinne występowanie (zwłaszcza u bliźniąt), zespół Klinefeltera, wnetrostwo (ryzyko 35-krotnie wyższe), hipogonadyzm, bezpłodność, nowotwór w drugim jądrze, rak śródnabłonkowy, zaburzenia genetyczne związane z występowaniem izochromosomu na krótkim ramieniu chromosomu 12.

Diagnostyka

Objawy kliniczne

Najczęściej obserwowanym objawem jest niebolesna, jednostronna zmiana guzkowa w okolicy jądra. Jedynie około 25% chorych ma dolegliwości bólowe w zakresie moszny. U części chorych uraz zazwyczaj powiększonego już wcześniej jądra skłania do dalszej diagnostyki. W około 7% przypadków obserwuje się ginekomastię. W przypadkach bardziej zaawansowanych choroby zgłaszają bóle w okolicy lędźwiowej, duszność lub ogólne objawy zaawansowanej choroby nowotworowej (osłabienie, utrata masy ciała, gorączka).

Rozpoznanie

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania histologicznego jądra usuniętego drogą pachwinowej orchiektomii. Jedynie w przypadku lokalizacji pozagonadalnej nowotworów zarodkowych (przestrzeń zaotrzewnowa, śródpiersie) rozpoznanie patomorfologiczne można postawić na podstawie materiału uzyskanego z biopsji.

W przypadku złośliwych nowotworów jądra zalecana jest klasyfikacja patologiczna według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO):

- 1) nowotwory zarodkowe (germ cell tumors)
 - rak śródnałonkowy (*intratubular germ cell neoplasia*)
 - nasieniak (włącznie z elementami syncytiotrofoblastu)
 - nasieniak spermatocytarny
 - rak zarodkowy (*carcinoma embryonale*)
 - guz pęcherzyka żółtkowego (*yolk sac tumour*)
 - kosmówczak (*choriocarcinoma*)
 - potworniak dojrzały (*teratoma maturum*)
 - potworniak niedojrzały (*teratoma immaturum*)
 - nowotwory zarodkowe mieszane (zawierają więcej niż jeden rodzaj utkania histologicznego)
- 2) nowotwory podścieliska lub/i sznurów płciowych (*sex cord stromal tumours*)
 - guz z komórek Leydiga (*Leydig-cell tumour*)
 - guz z komórek Sertoliego (Sertoli-cell tumour)
 - ziarniszczyk (*granulosa-cell tumour*)
- 3) nowotwory z elementami zarodkowymi i podścieliskowymi
- 4) inne (międzybłoniak, chłoniak, mięsak, rakowiak)

W ramach diagnostyki u wszystkich chorych należy wykonać następujące badania dodatkowe:

- oznaczenie markerów nowotworowych,
- alfafetoproteina – AFP,
- gonadotropina kosmówkowa (podjednostka beta) – hCG,
- dehydrogenaza kwasu mlekowego – LDH),
- badania obrazowe,
- RTG klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej,
- KT jamy brzusznej i miednicy,
- KT klatki piersiowej w przypadku nieprawidłowego wyniku RTG klatki piersiowej i/lub KT jamy brzusznej i miednicy,
- KT lub MR mózgu w przypadku objawów klinicznych i/lub poziomu HCG > 10 000 IU/l,
- scyntygrafia kości w przypadku objawów klinicznych.

U chorych z atrofią jądra (objętość jądra < 16ml) należy rozważyć wykonanie biopsji.

Ocena stopnia zaawansowania

Dla określenia stopnia zaawansowania nowotworów jądra stosuje się kilka systemów klasyfikacji (Tabele XII-XIV):

- klasyfikacja TNM + S (S – poziom markerów nowotworowych w surowicy krwi),
- klasyfikacja Royal Marsden Hospital (Londyn) według Peckhama,
- podział na grupy prognostyczne według IGCCC (*International Germ Cell Consensus Classification*).

Tabela XII. Klasyfikacja zaawansowania nowotworów zarodkowych jądra według TNM

T – guz pierwotny (klasyfikacja po radykalnej amputacji jądra – pT; w przypadku niewykonania radykalnej amputacji – kategoria Tx)

pTx – nie można ocenić guza pierwotnego

pT0 – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego (np. blizna potwierdzona histopatologicznie w jądrze)

pTis – rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*, Intratubular Germ Cell Neoplasia)

pT1 – guz ograniczony do jądra, z włączeniem sieci jądra

pT2 – guz nacieka osłonki lub/i naczynia krwionośne/limfatyczne

pT3 – guz nacieka powrózek nasienny

pT4 – guz nacieka mosznę

N – okoliczne węzły chłonne

Nx – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0 – nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

N1 – przerzut w pojedynczym węźle chłonnym, o średnicy do 2 cm w największym wymiarze

N2 – przerzut w pojedynczym węźle chłonnym, o średnicy od 2 do 5 cm w największym wymiarze, lub przerzuty w węzłach chłonnych, lecz żaden z nich nie przekracza 5 cm w największym wymiarze

N3 – przerzuty w węźle chłonnym przekraczający 5 cm w największym wymiarze

M – przerzuty odległe

Mx – nie można ocenić przerzutów odległych

M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych

M1 – stwierdza się obecność przerzutów odległych

M1a – przerzuty do innych niż okoliczne (regionalne) węzłów chłonnych i przerzuty do płuc

M1b – przerzuty odległe inne niż M1a

S – markery w surowicy

Sx – poziom nieznan (badanie niewykonane lub niedostępne)

S0 – poziom w granicach normy

S1 – LDH < 1,5 x N, hCG < 5 000 mIU/ml, AFP < 1 000 ng/ml

S2 – LDH 1,5-10 x N, hCG 5 000-50 000 mIU/ml, AFP 1 000-10 000 ng/ml

S3 – LDH > 10 x N, hCG > 50 000 mIU/ml, AFP > 10 000 ng/ml

* N – górna granica normy dla LDH

Tabela XIII. Stopnie klinicznego zaawansowania według Royal Marsden Hospital

Stopień				
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1-4	N0	M0	Sx
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	każde pT/Tx	N0	M0	S1-3
II	każde pT/Tx	N1-3	M0	Sx
IIA	każde pT/Tx	N1	M0	S0-1
IIB	każde pT/Tx	N2	M0	S0-1
IIC	każde pT/Tx	N3	M0	S0-1
III	każde pT/Tx	N0-3	M1	Sx
IIIA	każde pT/Tx	N0-3	M1a	S0-1
IIIB	każde pT/Tx	N0-3	M0-1a	S2
IIIC	każde pT/Tx	N0-3	M1a-1b	S0-3

Leczenie

Ogólne zasady

Badanie przedmiotowe może być wystarczające dla wstępnego rozpoznania nowotworu jądra. Badanie USG jest bezwzględnie konieczne w przypadku podejrzenia klinicznego i prawidłowego badania przedmiotowego jądra oraz w każdym przypadku wątpliwości w ocenie zmiany w obrębie moszny. Niezbędne jest badanie patomorfologiczne każdego usuniętego jądra (w tym, w przypadku nieobecności podejrzenia nowotworu). Oznaczenie nowotworowych markerów surowiczych (AFP, hCG, LDH) należy wykonywać przed i po wykonaniu orchiektomii dla oceny stopnia zaawansowania i rokowania (nasieniaki – poziom AFP jest prawidłowy, poziom hCG może być podwyższony; nienasieniaki – poziom AFP i hCG podwyższony). W przypadku stwierdzenia nowotworu jądra należy wykonać badania KT w celu oceny stanu węzłów chłonnych okolicy zaotrzewnowej i śródpiersia, okolic nadobojczykowych oraz narządów mięsnych (diagnostyka obrazowa ośrodkowego układu nerwowego i układu kostnego – jedynie w przypadku podejrzeń klinicznych).

Każdy chory z rozpoznaniem złośliwego nowotworu jądra powinien być skonsultowany i/lub leczony przez doświadczonego onkologa. W przypadku chorych we wczesnych stopniach zaawansowania (przewidywane wieloletnie przeżycie), istotne jest stosowanie leczenia skutecznego i związanego z możliwie najmniejszym ryzykiem jego wczesnych i późnych powikłań. U chorych z zaawansowaną chorobą przerzutową i/lub z nawrotami ważne jest zapewnienie wczesnego, intensywnego, wielodyscyplinarnego postępowania z uwzględnieniem leczenia w ramach kontrolowanych badań klinicznych o charakterze prospektywnym. Szczegółowe wskazania dotyczące postępowania po orchiektomii w nasieniakach i nienasieniakach zawarte są w Tabeli XV i Tabeli XVI.

Po zakończeniu leczenia każdy chory powinien być obserwowany według schematów zależnych od pierwotnego stopnia zaawansowania i szacowanego ryzyka nawrotu.

Tabela XIV. Grupy prognostyczne według IGCCC (IGCCC. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603)

Grupa rokownicza	Nienasieniaki	Nasieniaki
Dobre rokowanie – niskie ryzyko	– punkt wyjścia – jądro lub okolica zaotrzewnowa i – przerzuty odległe pozapłucne* nieobecne i – markery (wszystkie z wymienionych): – AFP < 1000 ng/ml – hCG < 5000 mlu/ml – LDH < 1,5 x N Przeżycie 5-letnie – 92%	– każdy punkt wyjścia i – przerzuty pozapłucne nieobecne* i – markery: – AFP w normie – hCG < 400 mlu/ml** – LDH każda wartość Przeżycie 5-letnie – 86%
Pośrednie rokowanie – pośrednie ryzyko	– punkt wyjścia – jądro lub okolica zaotrzewnowa i – przerzuty odległe pozapłucne nieobecne i – markery (jeden z wymienionych): – AFP 1000-10000 ng/ml – hCG 5000-50000 mlu/ml – LDH 1,5-10 x N Przeżycie 5-letnie – 80%	– każdy punkt wyjścia i – przerzuty pozapłucne obecne i – markery: – AFP w normie – hCG każda wartość – LDH każda wartość Przeżycie 5-letnie – 72%
Złe rokowanie – wysokie ryzyko	– punkt wyjścia – śródpiersie lub – przerzuty odległe pozapłucne obecne lub – markery: – AFP > 10000 ng/ml – hCG > 50000 mlu/ml – LDH > 10 x N Przeżycie 5-letnie – 72%	Nie dotyczy

* odległe przerzuty pozapłucne – przerzuty do wątroby, kości, ośrodkowego układu nerwowego

** nasieniaki z hCG > 400 mlu/ml powinny być leczone według zasad dla nienasieniaków

Leczenie nasieniaków

Tabela XV. Leczenie nasieniaków

TNM	Leczenie	Uwagi
IA-B, IS	<ul style="list-style-type: none"> • uzupełniająca radioterapia okolicy węzłów chłonnych okołoaortalnych i miednicznych (z objęciem węzłów zasłonowych) po stronie zmiany pierwotnej do dawki całkowitej 25-30 Gy (nie zaleca się uzupełniającej radioterapii śródpiersia) • ścisła obserwacja – chorzy z cechą T1 lub T2, u których istnieje możliwość prowadzenia obserwacji zgodnie z protokołem oraz chorzy z obecnością przeciwwskazań do radioterapii uzupełniającej 	<ul style="list-style-type: none"> • uzupełniająca chemioterapia 2 kursy karboplatyny (CBDCA) jedynie w ramach protokołów badawczych
IIA-B	<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia okolicy węzłów chłonnych okołoaortalnych i miednicznych (z objęciem węzłów zasłonowych) po stronie zmiany pierwotnej do dawki całkowitej 35-40 Gy (nie zaleca się radioterapii śródpiersia) 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (3 kursy według programu BEP lub 4 kursy według programu EP) u chorych z „masywnym” II B
I, IIA, IIB – nawrót	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (wybór programu w zależności od grupy rokowniczej) – chorzy z nawrotem po wcześniejszej radioterapii: <ul style="list-style-type: none"> – grupa dobrego rokowania – 4 kursy według programu EP: lub 3 kursy według programu BEP; – grupa pośredniego rokowania – 4 kursy według programu BEP • radioterapia – chorzy z obecnością cechy N1-2 po wcześniejszym leczeniu bez udziału radioterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • następowe leczenie chirurgiczne lub radioterapia w przypadku obecności przetrwałych zmian większych niż 3 cm (chorzy ze zmianami do 3 cm – obserwacja); postępowanie w przypadku braku odpowiedzi – według zasad postępowania w niepowodzeniach (patrz niżej).
IIC, III	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (wybór programu w zależności od grupy rokowniczej – grupa dobrego rokowania: 4 kursy według programu EP lub 3 kursy według programu BEP, grupa pośredniego rokowania: 4 kursy według programu BEP) z dalszą obserwacją w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi lub obecności zmian przetrwałych po chemioterapii o wielkości do 3 cm; w przypadku większych zmian przetrwałych do rozważenia radioterapii lub resekcja zmian resztkowych 	

Tabela XVI. Leczenie nienasieniaków

TNM	Leczenie	Uwagi
IA pT1	<ul style="list-style-type: none"> • ścisła obserwacja lub • zaotrzewnowa limfadenektomia (RPLND) z oszczędzeniem nerwów – wyłącznie w przypadku niemożności zapewnienia ścisłej obserwacji (pod warunkiem prawidłowego poziomu markerów) 	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach obserwacji – KT jamy brzusznej co 3 miesiące przez 2 lata i markery co 6 tygodni • stwierdzenie cechy N +/- (pT1) w wyniku RPLND – chemioterapia (2 kursy według programu BEP)
IB pT2-4	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia uzupełniająca (2 kursy według programu BEP) • alternatywa – RPLND 	<ul style="list-style-type: none"> • wskazania do chemioterapii po RPLND – jak wyżej
IS	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia – 4 kursy według programu EP lub 3 kursy według programu BEP (chorzy z utrzymującymi się podwyższonymi wartościami poziomu markerów) 	<ul style="list-style-type: none"> • RPLND – przeciwwskazana (przetrwwały wzrost poziomu markerów oznacza zwykle uogólnienie)
IIA- IIIB	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia – 3 kursy według programu BEP lub 4 kursy według programu EP z dalszym postępowaniem zależnie od odpowiedzi w badaniach obrazowych i poziomu markerów: <ul style="list-style-type: none"> – CR / markery w normie – obserwacja – PR / markery w normie – wycięcie zmian przetrwających z następową obserwacją w przypadku dojrzałego potworniaka lub następową chemioterapią (2 kursy według programu EP) w przypadku innego przetrwałego typu histologicznego – brak odpowiedzi / markery podwyższone – chemioterapia według zasad leczenia nawrotów 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w stopniu IIIB – jednoczasowa radioterapia (5 x 400 cGy) w trakcie I kursu chemioterapii
Nawroty (niepowodzenia po chemioterapii według programu BEP)	<ul style="list-style-type: none"> • dobre rokowanie – leczenie chirurgiczne (zmiana pojedyncza i/lub nawrót po upływie ponad 2 lat z podwyższeniem poziomu AFP) lub chemioterapia II linii według programu VeIP: (CR – obserwacja / PR – chemioterapia III linii* / chemioterapia wysokodawkowana lub leczenie objawowe) • złe rokowanie – chemioterapia według programu VeIP / chemioterapia wysokodawkowana lub leczenie objawowe (niepowodzenie – chemioterapia III linii*) * chemioterapia III linii: np. gemcytabina (GCB) + paklitaksel (PXL) – program niezarejestrowany w Polsce 	<ul style="list-style-type: none"> • dobre rokowanie: <ul style="list-style-type: none"> – niski poziom markerów – niewielka masa nowotworu – CR po chemioterapii I linii – punkt wyjścia w jądrze • złe rokowanie: <ul style="list-style-type: none"> – wysoki poziom markerów – znaczna masa nowotworu – PR lub SD po chemioterapii I linii – punkt wyjścia poza jądrem

Obserwacja po leczeniu

Zalecany jest następujący schemat badań:

Nasieniaki

- wywiad i badanie przedmiotowe, poziom markerów, RTG klatki piersiowej
- 1. rok – co 2 miesiące
- 2. rok – co 3 miesiące
- 3. rok – co 4 miesiące
- 4. rok – co 6 miesięcy
- następnie – co 12 miesięcy
- USG lub KT jamy brzusznej i miednicy
- co 3 miesiące do wystąpienia stabilizacji zmian

Nienasieniaki

- wywiad i badanie przedmiotowe, poziom markerów, RTG klatki piersiowej
- 1. i 2. rok – co 2 miesiące
- 3. rok – co 3 miesiące
- 4. rok – co 4 miesiące
- 5. rok – co 6 miesięcy
- następnie – co 12 miesięcy
- KT jamy brzusznej i miednicy
- 1. i 2. rok – co 6 miesięcy
- następnie – co 12 miesięcy

Programy chemioterapii

EP

- VP16 100 mg/m² *iv* dzień 1-5
 - DDP 20 mg/m² *iv* dzień 1-5
- rytm co 21 dni

BEP

- VP16 100 mg/m² *iv* dzień 1-5
 - DDP 20 mg/m² *iv* dzień 1-5
 - BLM 30 mg/m² *iv* d 1, 8, 15
- rytm co 21 dni

VIP

- IFX 1,2 g/m² *iv* dzień 1-5
 - mesna 400 mg/m² *iv* co 8 godzin dzień 1-5
 - DDP 20 mg/m² *iv* dzień 1-5
 - VBL 0,11 mg/kg *iv* dzień 1 i 2
- rytm co 21 dni

VeIP

- IFX 1,2 g/m² *iv* dzień 1-5
- mesna 400 mg/m² *iv* 3 x co 8 godzin dzień 1-5

- DDP 20 mg/m² *iv* dzień 1-5
 - VP16 75 mg/m² *iv* dzień 1-5
- rytm co 21 dni

TIP

- PXL 250 mg/m² *iv* (wlew 24-godzinny) dzień 1
 - IFX 1,2 g/m² *iv* dzień 2-6
 - mesna 400 mg/m² *iv* 3 x co 8 godzin dzień 2-6
 - DDP 100 mg/m² *iv* dzień 2-6
- rytm co 21 dni

TG*

- PXL 110 mg/m² *iv* (wlew 1-godzinny) dzień 1, 8 i 15
 - GCB 1000 mg/m² *iv* dzień 1, 8 i 15
- rytm co 28 dni

* program nie jest zarejestrowany w Polsce (możliwość stosowania wyłącznie w ramach protokołu klinicznego)

Piśmiennictwo

- Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-253.
- De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM i wsp. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629-1640.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Wydawnictwo Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2003.
- ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of testicular seminoma. (www.esmo.org)
- ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of mixed or non-seminomateous germ-cell tumors. (www.esmo.org)
- IGCCC. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
- Loehrer PJ, Ahlering TE, Pollack A. Testicular cancer. W: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (red.). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* (wyd. 3). PRR Melville, New York 2001: 327-344.
- Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J i wsp. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-feto-protein during therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2534-2541.
- Mostofi FK, Sesterhenn IA. *Histological typing of testis tumours* (wyd. 2). Springer-Verlag, Berlin 1998.
- Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M i wsp. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 12: 2413-2418.
- Siedlecki P. Nowotwory jądra. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001: 277-283.

- Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol* 1998; 25: 203-209.
- Sobin LH, Wittekind CH. *Testis (ICD-O C62) in TNM classification of malignant tumours* (wyd. 6). Wiley-Liss, New York 2002: 188-192.
- Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ i wsp. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumors. *Lancet* 2001; 357: 739-745.
- Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 716-724.

