

Aktywna obserwacja - nowa strategia leczenia zachowawczego nowotworu prostaty

dr Roman Sosnowski

Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Klinika Nowotworów Układu Moczowego

Rak gruczołu krokowego - jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn w wielu krajach Europy, w tym w Polsce, jak i w Ameryce Północnej. W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim, po raku płuca, co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn, częstość występowania tego nowotworu w ciągu ostatnich 25 lat wykazuje stały wzrost. Wynika to, w pierwszej kolejności, z wydłużenia średniej długości życia i wyższej wykrywalności związanej z wprowadzeniem, pod koniec lat 80. do powszechnego oznaczania, stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy. Doprowadziło to nie tylko do zwiększenia liczby mężczyzn, u których rozpoznaje się raka gruczołu krokowego, ale także do znacznego zwiększenia ilości raków ograniczonych do stercza (wczesne stadium rozwoju choroby).

Jednym z ważniejszych dyskutowanych ostatnio problemów dotyczących raka prostaty, jest wykrywanie i leczenie chorych na nowotwór, niemający znaczenia klinicznego (indolentny rak), czyli taki, który jeśli nie zostałby wykryty, nie wywołałby żadnych objawów ani nie wpłynąłby na losy chorego (nie doprowadziłby do skrócenia jego przeżycia). Badania przesiewowe (skrining) powodują między innymi rozpoznanie raków indolentnych - zjawisko to nazywamy „nadrozpozawalnością”. Obecnie toczy się dyskusja na temat skali „nadrozpozawalności” i wpływu tego zjawiska na historię naturalną raka prostaty. „Nadrozpozawalność” może prowadzić do „nadmiernego leczenia” (ang. *overtreatment*) czyli stosowania terapii u chorych, którzy takiej terapii nie potrzebują, i która nie wpłynie na wydłużenie ich życia, a może doprowadzić do wystąpienia istotnych powikłań obniżających jakość życia.

Czynniki występowania raka gruczołu krokowego

Do czynników ryzyka występowania raka gruczołu krokowego zaliczamy wiek oraz pokrewieństwo rodzinne. Zachorowalność jest znacznie większa u mężczyzn po 70. roku życia niż przed 50. rokiem. Dziedziczny rak stercza rozpoznaje się, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych w pierwszej linii lub przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat. Występowanie nowotworu stercza u krewnego w pierwszej linii pokrewieństwa, zwiększa kilkukrotnie ryzyko zachorowania na ten nowotwór. Częstość występowania dziedzicznego

raka gruczołu krokowego w Europie ocenia się na 10%. Do pozostałych czynników ryzyka należą: palenie papierosów, rasa czarna oraz otyłość, dieta wysokotłuszczowa, a także brak regularnej aktywności fizycznej. Niektóre z ww. czynników oraz dane kliniczne i parametry charakteryzujące chorego, stosuje się w kombinacji analizy wieloczynnikowej, tworząc tzw. kalkulatory ryzyka. Większość z nich uwzględnia wiek, PSA, wywiad



Fot. #103729467 © didesign - Fotolia.com

rodzinny, badanie *per rectum* i wynik poprzedniej biopsji. Użycie kombinacji ww. parametrów przewyższa dokładność oceny ryzyka raka prostaty, dokonanej jedynie na podstawie PSA. Dane stanowiące podstawę „Kalkulatora Raka Prostaty” - www.kalkulatorprostaty.pl, opierają się na silnych danych naukowych pochodzących z przeprowadzonej w Rotterdamie części Europejskiego Randomizowanego Badania na temat Screeningu Raka Stercza (ERSPC).

Metody radykalnego leczenia

Ogólnie, mężczyznom chorym na raka stercza ograniczonego do narządu, można zaproponować radykalne sposoby leczenia: radykalna prostatektomia lub radioterapia (dostępne są także inne, minimalnie inwazyjne sposoby takie jak HIFU czy krioterapia). Metodę postępowania wybiera się uwzględniając charakterystykę patologiczną nowotworu, wyjściowe stężenie PSA przed operacją, sumę skali Gleasona, zaawansowanie kliniczne, wiek chorego, choroby towarzyszące oraz preferencje samego pacjenta. Intencją stosowania jednej z ww. metod jest radykalne usunięcie/zniszczenie komórek nowotworowych. Niestety, z każdą z tych metod wiąże się dzia-

łania niepożądane, które mogą mieć poważne następstwa dla chorego.

Prostatektomia radykalna, jako metoda leczenia radykalnego, jest stosowana w leczeniu raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu. W zaawansowanych stadiach choroby, może być wdrożona u wybranych chorych jako jeden z elementów leczenia. Niezależnie od sposobu przeprowadzenia operacji (technika klasyczna, laparoskopowa czy robotowa), jej nadrzędnym celem jest radykalne wycięcie gruczołu krokowego z minimalnymi działaniami niepożądanymi. Jeśli, wyliczone na podstawie powszechnie dostępnych nomogramów, ryzyko zajęcia węzłów chłonnych przez raka przekracza 5%, operacja powinna być uzupełniona o szerokie wycięcie węzłów chłonnych z obszaru miednicy mniejszej. Najczęściej występującymi powikłaniami po prostatektomii radykalnej są zaburzenia erekcji, różnego stopnia nietrzymanie moczu, zwężenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego.

Radioterapia, to technika stosowana w dwóch formach. Brachyterapia, czyli wprowadzenie do gruczołu krokowego „igieł” zawierających materiał promieniotwórczy, jest jednym z najmniej inwazyjnych sposobów leczenia, zarezerwowanym jednak jedynie dla chorych o niewielkiej objętości guza, małych wielkościach prostaty i korzystnej charakterystyce patologicznej. Drugą metodą jest teleradioterapia, czyli naświetlanie z pól zewnętrznych tkanki prostaty. Jako metoda leczenia radykalnego, jest stosowana w raku gruczołu krokowego ograniczonego do narządu i/lub raku miejscowo zaawansowanym. W wyniku zastosowania radioterapii, nieco rzadziej dochodzi do wystąpienia nietrzymania moczu i zaburzeń wzroku. Głównymi niepożądanymi skutkami napromieniania gruczołu krokowego są popromienne odczyny ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy, będące niekiedy powodem przykrych dolegliwości, głównie bólowych.

Aktywny nadzór z opóźnionym leczeniem

Wymienione powyżej następstwa leczenia radykalnego, powolny, naturalny przebieg wcześniej (we wstępnej, początkowej fazie rozwoju) rozpoznanego raka stercza, częste zjawisko „nadrozpoznawalności”, problemy etyczne i koszty leczenia spowodowały, że u wybranych chorych z rakiem niskiego ryzyka, spełniających określone kryteria, można stosować aktywny nadzór z opóźnionym leczeniem (ang. *Active Surveillance*). Nie można bowiem

pozwoić, aby „nadrozpoznawalność” doprowadziła do „nadmiernego leczenia” (ang. *overtreatment*). Mężczyźni, u których po starannej diagnostyce wstępnej rozpoznano tzw. raka niskiego ryzyka, są poddani aktywnemu nadzorowi, w czasie którego stale monitoruje się charakter choroby nowotworowej. Gdy w czasie obserwacji nastąpi zmiana charakteru raka, wdrażane jest postępowanie radykalne, właściwe do danego stadium choroby.

Istnieją różne charakterystyki chorych, u których można zastosować aktywny nadzór, jednak większość badaczy zgadza się, iż idealnymi kandydatami są ci, u których rozpoznano raka o znikomym stopniu złośliwości (suma skali Gleason ≤ 6), niskim stężeniu PSA (<10 ng/ml), rak obecny jedynie w 2-3 wycinkach pochodzących z biopsji i nieprzekraczający swą długością połowy długości tych wycinków. Postępowanie, jakim jest *Active Surveillance*, wiąże się z koniecznością wykonania powtórnej biopsji (najczęściej około 12 miesięcy po biopsji pierwotnej), a następnie powtarzania biopsji w odstępach 1-2 letnich oraz oznaczeń stężenia PSA co 3-4 miesiące. Wykonywanie ponownych biopsji jest jednym z ważniejszych elementów aktywnego nadzoru, gdyż charakterystyka patologiczna guza (m.in. suma skali Gleasona) stanowi o agresywności raka. W przypadku znacznego wzrostu stężenia PSA lub zwiększenia się ilości lub złośliwości raka, w kolejnej biopsji, wdrażane jest leczenie radykalne. Pozostawienie chorego w aktywnej obserwacji chroni go przed negatywnymi skutkami leczenia radykalnego, nie zmniejszając jego szans na przeżycie.

Istnieje kilka szczegółowych protokołów prowadzenia aktywnego nadzoru. W Europie najbardziej popularnym jest Prostate Cancer Research International: *Active Surveillance* (PRIAS) - jest on badaniem, w którym u wybranych chorych na raka stercza niskiego ryzyka, prowadzi się aktywny nadzór według ustalonego protokołu. Opis projektu, szczegóły protokołu i inne informacje dotyczące PRIAS, dostępne m.in. w wersji polskiej na stronie: www.prias-project.org

W czasie aktywnego nadzoru prowadzonego wg programu PRIAS, w ściśle określonych odstępach czasowych wykonywane są: biopsje prostaty z zachowaniem odpowiedniej ilości rdzeni tkankowych w zależności od objętości prostaty, oznaczenia stężenia PSA, ocena gruczołu krokowego w badaniu *per rectum* (DRE) oraz ogólna ocena chorego. Szczegółowy plan badania przedstawia poniższa tabela.

rok	1					2				3		4		5		6		7	
miesiąc	0**	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
badanie PSA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DRE	✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓
biopsja*	✓				✓								✓						✓
ocena	✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓

* kolejna biopsja: standardowo po 1., 4., 7. i 10. roku a następnie co 5 lat. Jeśli PSADT jest w przedziale 0-10 lat, zaleca się powtarzanie biopsji co roku. Nie należy wykonywać więcej niż jednej biopsji na rok. ** moment rozpoznania