

Sesja I. Zaawansowany rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi w Polsce około 14% wszystkich złośliwych nowotworów u mężczyzn (około 10 000 zachorowań rocznie — drugie miejsce u mężczyzn), przy czym współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego w Polsce jest względnie niski ($55/10^5$) wobec innych krajów europejskich (np. Francja lub kraje skandynawskie — powyżej $100/10^5$). Z powodu tej choroby rocznie umiera w Polsce około 4000 mężczyzn (trzecie miejsce wśród wszystkich zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn).

Najważniejszym — niezależnym — czynnikiem ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego jest wiek. Współczynniki zachorowalności na raka gruczołu krokowego w Polsce zwiększają się od 50. roku życia, a niemal 75% zachorowań oraz niemal 90% zgonów występuje po 75. roku życia. Inne czynniki ryzyka nie zostały definitywnie określone (najbardziej prawdopodobne to występowanie raka gruczołu krokowego u najbliższych krewnych — rozpoznanie u trzech lub większej liczby krewnych pierwszej linii lub u dwóch w wieku poniżej 55 lat).

Zachorowalność na raka gruczołu krokowego wyraźnie zwiększa się w Polsce od początku lat 90. XX wieku, co wiąże się przede wszystkim z upowszechnieniem oznaczania w surowicy stężenia specyficznego dla gruczołu krokowego antygenu (PSA, *prostate-specific antigen*) oraz wykonywania przezodbytnicznej ultrasonografii (TRUS, *trans-rectal ultrasonography*). Początkowo zwiększyła się również umieralność, ale od początku obecnego wieku nastąpiła stabilizacja współczynników umieralności.

W Polsce względne przeżycia 5-letnie wynoszą około 65%, co jest wartością niższą o przynajmniej 10% w porównaniu z średnią dla krajów Europy Zachodniej (ponad 75%).

Przedmiotem kontrowersji jest nadal prowadzenie populacyjnych badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego, nie została również potwierdzona skuteczność farmakologicznego zapobiegania.

Strategia postępowania

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego określa się na podstawie histologicznego badania materiału uzyskanego podczas wielogniskowej biopsji wykonanej pod kontrolą TRUS. Wskazaniem do wykonania biopsji jest podwyższenie stężenia PSA w surowicy lub podejrany wynik badania palcem przez odbytnicę (DRE,

digital rectal examination) i/lub TRUS. Stopień zaawansowania raka gruczołu krokowego powinien być ustalony z wykorzystaniem badań DRE i TRUS, określenia stężenia PSA oraz badań obrazowych (komputerowa tomografia, magnetyczny rezonans, scyntygrafia kości).

Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania i kategorii rokowniczej (stopień zaawansowania określony według klasyfikacji TNM oraz stężenie PSA i stopień złośliwości według skali Gleasona), przewidywanej długości życia (wiek i stan sprawności, współwystępowanie innych chorób) oraz możliwości i doświadczenia ośrodka. Konieczne jest również uwzględnienie preferencji chorych (szczególnie akceptacja możliwych powikłań leczenia).

Chirurgiczne leczenie o założeniu radykalnym (prostatektomia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego (T1-2 N0 M0) z przewidywanym przeżyciem naturalnym wynoszącym przynajmniej 10 lat. Stosowanie radioterapii jest wskazane u chorych na raka gruczołu krokowego o zaawansowaniu T1-3 N0 M0 oraz u wybranych chorych z zaawansowaniem T4 i przerzutami w węzłach chłonnych. Skuteczność radioterapii zwiększa skojarzenie z leczeniem hormonalnym. Postępowanie u chorych, którzy nie mogą być poddani radykalnemu leczeniu, obejmuje stosowanie hormonoterapii uzasadnionej faktem zależności nowotworu od androgenów. Leczenie hormonalne chorych na raka gruczołu krokowego polega na eliminowaniu lub ograniczeniu wytwarzania androgenów endogennych (kastracja lub supresja farmakologiczna) i hamowaniu oddziaływania androgenów z receptorami w komórkach gruczołu oraz nowotworu (antyandrogeny). Niektórzy chorzy na raka gruczołu krokowego mogą być objęci jedynie ścisłą obserwacją z możliwością zastosowania leczenia dopiero w sytuacji wystąpienia progresji choroby. Szczególną sytuacją jest wystąpienie stanu niezależnienia raka gruczołu krokowego od wpływu androgenów, które obecnie jest określane nazwą nowotworu opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate carcinoma*). Wymieniony stan dotyczy chorych, u których dochodzi do progresji choroby mimo utrzymania się kastracyjnego stężenia testosteronu (poniżej 50 ng/dl). W sytuacji wystąpienia oporności na kastrację należy rozważyć możliwość stosowania leków hormonalnych nowej generacji (octan abirateronu i enzalutamid), chemioterapii (docetaksel, kabazytaksel, mitoksantron) i paliatywnego napromieniania (w tym wykorzystanie napromieniania izotopem 223 radu) lub najlepszego postępowania objawowego (w tym leki antyosteolityczne, czyli kwas zoledronowy i denosumab). Wybór metody postępowania i sekwencji wykorzystania wymienionych możliwości powinien uwzględniać stan ogólny chorych i stopień wydolności narządowej oraz charakterystykę choroby (w tym przetrwałe następstwa niepożądane wcześniejszego leczenia).

Zaawansowany rak gruczołu krokowego. Definiowanie progresji w kościach. Diagnostyka obrazowa

Elżbieta Senkus

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem przerzutującym w pierwszej kolejności przede wszystkim do układu kostnego. Przerzuty do narządów trzewnych są zdecydowanie rzadsze i zazwyczaj występują później w przebiegu nowotworu. Wśród chorych na rozsiańszone, oporne na kastrację raka stercza (mCRPC, *metastatic castration-resistant prostate carcinoma*) przerzuty do kości obecne są w ponad 90% przypadków. Charakterystycznie, przerzuty raka gruczołu krokowego do kości mają zwykle charakter osteosklerotyczny (osteoblastyczny).

Diagnostyka obrazowa przerzutów do kości obejmuje badania obrazujące zmiany struktury i/lub metabolizmu tkanki kostnej. Klasyczne badania radiologiczne, ukazujące przebudowę kostną, są przydatne przede wszystkim do oceny zmian w kościach długich i płaskich; ich czułość i swoistość są jednak ograniczone. Najlepsze obrazowanie zmian struktury kości umożliwia tomografia komputerowa. Jest ona szczególnie wartościowa przy ocenie zmian zlokalizowanych w trzonach kręgowych czy czaszce. Rezonans magnetyczny (MR) nie pozwala na dobrą ocenę przebudowy tkanki kostnej, ale umożliwia obrazowanie przerzutów do szpiku, które są etapem poprzedzającym rozwój zmian kostnych. Jednocześnie tzw. wieloparametryczne badanie MR pozwala na różnicowanie charakteru stwierdzonych zmian i z dużym prawdopodobieństwem potwierdzenie lub wykluczenie ich nowotworowego charakteru, m.in. dzięki zastosowaniu obrazowania dyfuzji cząsteczek wody (DWI MR, *diffusion weighted imaging MR*) czy badaniom dynamicznym z podaniem kontrastu (DCE MR, *dynamic contrast-enhanced MR*).

Do oceny całego układu kostnego najczęściej stosowana jest scyntygrafia przy użyciu znakowanych technetem ^{99m}Tc pochodnych bisfosfonianów. Badanie to pozwala na obrazowanie całego szkieletu, jego wadą jest niska swoistość: oprócz przerzutów kostnych uwidaczniane są również zmiany o charakterze zapalnym, zwyrodnieniowym czy pourazowym. Wyższą czułością i swoistością charakteryzuje się badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z użyciem ¹⁸F fluoru sodu; w ocenie układu kostnego przewyższa ono tradycyjne badanie PET z użyciem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy.

W ostatnich latach coraz szerzej w diagnostyce przerzutów do kości wykorzystuje się badanie MR całego ciała — dzięki zastosowaniu opcji DWI możliwa jest ocena w kierunku rozsiewu nowotworu bez narażenia na promieniowanie jonizujące i podawania kontrastu. Szczególne trudności sprawia ocena odpowiedzi na leczenie w układzie kostnym. Odbudowa prawidłowej struktury kości przebiega znacznie wolniej niż cofanie się zmian nowotworowych, stąd typowe badania oceniające morfologię układu kostnego są bezwartościowe

w ocenie odpowiedzi na leczenie. Więcej informacji mogą dostarczyć badania czynnościowe — obecnie prowadzone są badania nad rolą MR w ocenie odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. W celu poszukiwania nowych ognisk przerzutowych w kośćcu stosuje się badania całego ciała, przede wszystkim scyntyografię kości. Obecność nowych ognisk wzmożonego wychwytu nie musi jednak zawsze oznaczać progresji nowotworu, a może być objawem jego gojenia pod wpływem skutecznego leczenia — stąd obecność progresji zawsze musi zostać potwierdzona poprzez stwierdzenie obecności kolejnych ognisk gromadzenia znacznika w późniejszych badaniach.

Diagnostyka patomorfologiczna i rozpoznawanie stanu oporności na kastrację

Marcin Ligaj

Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rak gruczołu krokowego jest w większości przypadków nowotworem hormonowrażliwym, co wykorzystywane jest przy stosowaniu terapii antyandrogenowych. Odpowiedź na leczenie ma charakter czasowy. Progresja nowotworu stwierdzana mimo kastracyjnego poziomu krążących w osoczu androgenów określana jest stanem oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*). Rozpoznanie CRPC nie jest domeną patomorfologa, ale niektóre elementy patomorfologicznej oceny raka stercza są związane z wystąpieniem zjawiska oporności na kastrację i rokowaniem dla pacjenta z CRPC. Istotnym elementem wydaje się typ histologiczny raka stercza; niektóre z jego podtypów, jak rak neuroendokrynnny/drobnokomórkowy, są nowotworami niewykazującymi wrażliwości na terapię hormonalną. Ocena patomorfologiczna raka prostaty w preparacie z radykalnej prostatektomii, z uwzględnieniem stopnia złośliwości według Gleasona, marginesów chirurgicznych i ognisk przerzutowych w węzłach chłonnych może być podstawą do włączenia terapii hormonalnej, zaś ocena patomorfologiczna raka stercza po leczeniu hormonalnym wymaga uwzględnienia zmian morfologicznych wpływających np. na ocenę stopnia złośliwości nowotworu. Sam stopień złośliwości według Gleasona oceniony w guzie pierwotnym ma również znaczenie rokownicze w przypadkach CRPC leczonych chemioterapią. Wykazano, że znaczenie rokownicze w CRPC ma również profil antygenowy raka stercza (w tym receptory androgenowe, PSA oraz markery różnicowania neuroendokrynnego), którego określenie leży w gestii patomorfologa.

Przedstawiona na konferencji prezentacja zawiera aktualne dane na temat znaczenia elementów badania histopatologicznego raka stercza dla stosowania terapii hormonalnych, zjawiska oporności na kastrację i rokowania u pacjenta z CRPC.