

Piotr Siedlecki

Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Wprowadzenie do aktualnych zagadnień postępowania w raku gruczołu krokowego

Contemporary prostate cancer management — introduction

Adres do korespondencji:

 dr med. Piotr Siedlecki
 Centrum Onkologii
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 tel.: (022) 644 91 66
 faks: (022) 648 44 69
 e-mail: siedlecp@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono zarys historyczny postępowania u chorych z rakiem gruczołu krokowego oraz istniejące wątpliwości związane z leczeniem, które należy wyjaśnić w dalszych badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, leczenie, badania kliniczne

 Onkologia w Praktyce Klinicznej
 Tom 3, nr 2, 52-55
 Copyright © 2007 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

ABSTRACT

The paper presents historical outline of the management in prostate cancer and current questions concerning the treatment that awaits answering in future clinical trials.

Key words: prostate cancer, treatment, clinical trials

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest obecnie w Polsce drugim pod względem częstości występowania i drugą przyczyną zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn [1].

W 2003 roku w Polsce odnotowano 5832 nowe zachorowania i 3390 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego [1]. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn [2]. W ostatnich latach obserwuje się istotny wzrost liczby rozpoznań raka gruczołu krokowego. Jednocześnie wykazano pozytywne zjawisko — przebieg krzywych zachorowalności i umieralności nie jest równoległy (ryc. 1) [1]. Prawdopodobnie wiąże się to z większą świadomością społeczeństwa dotyczącą możliwości wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego.

Zwiększenie świadomości społeczeństwa i rozszerzenie dostępności do badań przesiewowych, do których należy palpacyjna ocena gruczołu krokowego przez odbytnicę oraz oznaczenie stężenia specyficznego antygenu prostaty (PSA, *prostate specific antigen*) i ultrasonograficzne badanie przezodbytnicze gruczołu krokowego,

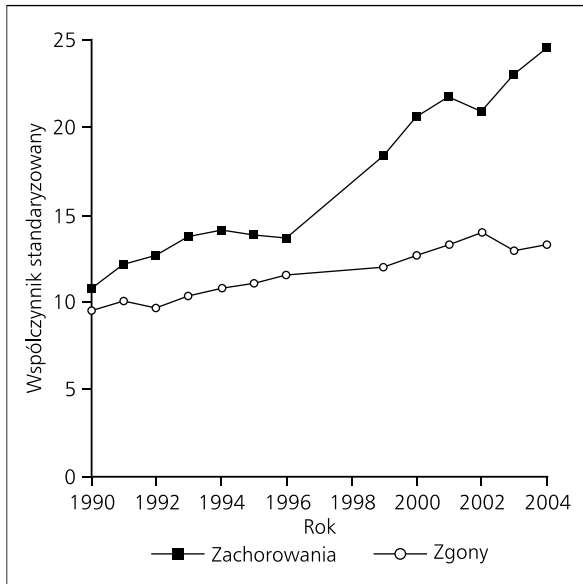
pozwoli na dalszą poprawę wyników przez wcześniejsze wykrywanie nowotworu.

Ogólne zasady leczenia

Rak prostaty występuje najczęściej u mężczyzn między 65 i 75 rokiem życia, a więc zazwyczaj dotyczy osób obciążonych innymi chorobami, które znacząco wpływają na wybór sposobu leczenia.

Strategia leczenia chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opiera się na nomogramach określających rokowanie. Przykładem jest podział na grupy ryzyka, który opublikowano ostatnio na łamach czasopisma *European Urology* [3]. Przedstawiono go w tabeli 1, zgodnie z nim stopień ryzyka nawrotu zależy od stopnia zaawansowania i stężenia PSA oraz indeksu Gleasona (GI) [4].

Większość (ok. 80%) przypadków raka gruczołu krokowego rozpoznaje się w stadium ograniczonym do narządu i u pacjentów wówczas stosuje się leczenie operacyjne lub radioterapię. Obie metody mają podobną skuteczność, a różnią się charakterystyką działań niepożą-



Rycina 1. Zachorowalność wobec umieralności na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w Polsce w latach 1990–2003 [1]

Figure 1. Prostate cancer incidence versus mortality trends in Poland in 1990–2003 [1]

danych. Niestety u 25% chorych leczonych z założeniem radykalnym dochodzi do nawrotu nowotworu.

Standardowym postępowaniem chirurgicznym w raku gruczołu krokowego ograniczonym do narządu jest radykalna prostatektomia. Najczęściej stosowaną techniką jest operacja z dostępu nad spojeniem łonowym, umożliwiającą jednoczesne wykonanie limfadenektomii miednicznej. Inną techniką jest dostęp kroczykowy z laparoskopową limfadenektomią. Nie ma dotychczas informacji porównujących bezpośrednio i wykazujących przewagę jednej z technik.

Leczenie operacyjne można rozważać u chorych z nowotworem ograniczonym do narządu przy jego niskim

stopniu histologicznej złośliwości oraz w przypadku nieobecności obciążeń innymi chorobami i przewidywanego przeżycia powyżej 10 lat. Powikłaniem leczenia operacyjnego, które występuje częściej w miarę większego zaawansowania nowotworu, jest dysfunkcja erekcyjna.

Alternatywną metodą leczenia wczesnych przypadków raka gruczołu krokowego jest radioterapia. Ostatnio osiągnięto istotną poprawę i udoskonalono metody napromieniania z zastosowaniem technik konformalnych i brachyterapii. W odróżnieniu od leczenia operacyjnego radioterapię można stosować przy większym stopniu zaawansowania miejscowego. Istotnym powikłaniem są zmiany popromienne w okolicznych narządach. W ponad 80% przypadków wzrost raka gruczołu krokowego jest stymulowany przez androgeny. Pierwsze obserwacje o charakterze naukowym, odnoszące się do zależności między wielkością gruczołu krokowego i kastracją, przedstawił w 1786 roku Hunter, inicjator naukowej chirurgii. Pod koniec XIX wieku stosowano kastrację dla złagodzenia trudności w oddawaniu moczu, ale dopiero w latach 40. ubiegłego wieku Huggins odkrył związek między testosteronem i rakiem gruczołu krokowego. Obserwacja ta stanowiła początek współczesnego leczenia raka gruczołu krokowego.

Leczenie chorych w zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego polega na zmniejszeniu wpływu androgenów na komórki raka przez ablację androgenową. Powoduje to zmniejszenie objętości nowotworu, poprawę subiektywną i zmniejszenie stężenia PSA w surowicy. Mediana czasu trwania odpowiedzi na hormonoterapię pierwszej linii wynosi 18–24 miesięcy. Niestety takie postępowanie jest czysto paliatywne i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego.

Do metod hormonoterapii możliwych do stosowania w raku gruczołu krokowego zalicza się:

- chirurgiczne usunięcie narządów produkujących androgeny (orchiektomia — wytrzebiecie), które prowadzi do szybkiego spadku stężenia testosteronu, ale w związku z tym może być często przyczyną

Tabela 1. Ryzyko nawrotu w zależności od stopnia zaawansowania (TNM), stopnia histologicznej złośliwości według wskaźnika Gleasona (GI) i wartości stężenia PSA zmodyfikowane według [4]

Table 1. Risk groups in prostate cancer based on stage (TNM), Gleason index (GI) and PSA concentration modified according to [4]

Ryzyko	Kryteria			Nawroty
	TNM	GI	PSA [ng/ml]	
Małe	T1–2a	≤ 6	< 10	< 25%
Pośrednie	T2b,	7	10–20	25–50%
Duże	≥ T2c	≥ 8	≥ 20	> 50%

PSA (prostate specific antigen) — specyficzny antygen prostaty

- obniżenia libido, impotencji, uderzeń gorąca, osłabienia, osteoporozy i niedokrwistości;
- przerwanie osi podwzgórze–przysadka–gonady przy użyciu estrogenów (niezalecane ze względu na objawy kardiotoksyczne) lub leków z grupy agonistów gonadoliberyny (LHRH, *LH-releasing hormone*), które powodują początkowy okres wzmożonej produkcji lutropiny (LH, *luteotropic hormone*) i wiążą się z zaostreniem dolegliwości (*flare-up phenomenon*), w związku z czym konieczne jest zastosowanie antyandrogenów 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia;
 - bezpośrednie zahamowanie oddziaływania androgenów na ich receptory przez zastosowanie antyandrogenów steroidowych lub niesteroidowych;
 - inne metody, do których zalicza się:
 - a) stosowanie blokady androgenów jądrowych i nadnerczowych [maksymalna blokada androgenowa (MAB, *maximum androgen blockade*)] z udziałem orchiektomii lub agonisty LHRH i antyandrogenu,
 - b) stosowanie leków działających antagonistycznie w stosunku do LHRH (w trakcie badań klinicznych).

Hormonoterapia w skojarzeniu z metodami leczenia miejscowego

Hormonoterapię wstępną (indukcyjną lub neoadiuwantową) stosuje się w skojarzeniu z radioterapią lub leczeniem chirurgicznym w celu zmniejszenia pierwotnej zmiany i ograniczenia obszaru napromienianego (większe oszczędzenie okolicznych struktur) lub ułatwienia zabiegu operacyjnego (większa radykalność). W założeniu prowadzi to do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego i uogólnienia nowotworu, a przez to do zwiększenia odsetka trwałych wyleczeń lub wydłużenia czasu przeżycia. Zazwyczaj wstępnie stosuje się leczenie przez okres 3 miesięcy. Trwają badania dotyczące dłuższego stosowania (przez 6–8 miesięcy) wstępnej hormonoterapii.

Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że hormonoterapia przedoperacyjna nie wpływa znacząco na czas całkowitego przeżycia mimo zwiększenia stopnia radykalności zabiegu.

Radioterapia skojarzona z hormonoterapią również nie ma istotnego wpływu na całkowity czas przeżycia, mimo poprawy wskaźników miejscowych wyleczeń i czasu przeżycia do nawrotu. Wydaje się, że korzyść z takiego postępowania mogą odnosić chorzy z zajętymi węzłami chłonnyymi.

W ramach leczenia uzupełniającego radioterapię prowadzi się badania z zastosowaniem bikalutamidu. Wydaje się, że największe korzyści odnoszą chorzy z miejscowo zaawansowanym nowotworem w przeciwieństwie do chorych z wczesnymi postaciami nowotworu, u których takie postępowanie może być szkodliwe.

Hormonoterapia uzupełniająca jest wskazana u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego poddawanych radioterapii oraz u chorych z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych miednicy niezależnie od metod leczenia miejscowego.

Leczenie w stadium zaawansowanym

U wybranych chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego wartościowe może być wykonanie zabiegu cytoredukcyjnego. Zdaniem niektórych badaczy usunięcie zmienionego gruczołu może korzystnie wpłynąć na dalszy przebieg choroby, ale wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach [5].

Wątpliwości terapeutyczne

Zmodyfikowane rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) z 2004 roku [6] wskazują na istnienie wielu pytań związanych z doбором leczenia, na które należy odpowiedzieć. Należy wymienić zagadnienia, takie jak:

- wybór standardowego leczenia (orchiektomia, supresja za pomocą agonisty LHRH, antyandrogen, MAB);
- skuteczność orchiektomii w porównaniu z agonistą LHRH;
- skuteczność antyandrogenu w porównaniu z kastracją;
- skuteczność MAB w porównaniu z kastracją;
- poprawa wyników leczenia w następstwie wczesnego stosowania hormonoterapii w porównaniu z leczeniem rozpoczynanym w momencie wystąpienia objawów;
- skuteczność przerywanej hormonoterapii w porównaniu z ciągłą blokadą androgenów.

Powyższe problemy należy rozważać w aspekcie skuteczności, nasilenia i rodzaju działań niepożądanych oraz uwarunkowań ekonomicznych.

Autor niniejszej pracy uważa, że istnieje niekorzystna tendencja do odchodzenia od wykonywania orchiektomii. Wydaje się, że twierdzenie o lepszej akceptacji farmakologicznej supresji androgenowej przez chorych i korzystnym wpływie tej metody leczenia na jakość życia może nie być uzasadnione.

Pod względem skuteczności uważa się obie metody (orchiektomię lub stosowanie supresji farmakologicznej) za identyczne, przy czym kastracyjne stężenie testosteronu osiąga się niemal natychmiast w następstwie orchiektomii i po około 4 tygodniach po zastosowaniu agonisty LHRH. Dłuższa obserwacja wskazuje, że farmakologiczna supresja jest obciążona istotnymi działa-

niami niepożądanymi. Na przykład ostatnio doniesiono o kardi toksyczności agonistów LHRH i zwiększonej zapadalności na cukrzycę [7]. Pewne obawy może budzić zróżnicowanie odpowiedzi chorych, którzy nie uzyskują kastracyjnego stężenia testosteronu przy stosowaniu agonistów LHRH [8].

Zdaniem autora niniejszej pracy orchiektomia zapewnia lepszą jakość życia niż kastracja farmakologiczna [9]. Argumentowanie, że farmakologiczna kastracja jest odwracalna, jest prawdziwe, ale jeżeli leczenie stosuje się w stadium zaawansowanym raka gruczołu krokowego, chorzy wymagają stałego leczenia i nawet przy progresji należałoby kontynuować (nieskuteczne) podawanie agonistów LHRH.

Interesujące jest opracowanie przeprowadzone na zlecenie amerykańskiej firmy ubezpieczeniowej (*Blue Cross Blue Shield*), które dotyczy refundacji leczenia chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w stadium zaawansowanym. Wniosek płynący z cytowanego opracowania wskazuje, że firma ubezpieczeniowa powinna finansować orchiektomię jako skuteczną i najtańszą metodę leczenia [10, 11]. Agoniści LHRH znajdują się w Polsce na pierwszym miejscu wśród wydatków budżetowych na leki onkologiczne. Można odnieść wrażenie, że leczy się nimi ponad 90% chorych.

Nadal nie ustalono miejsca dla teoretycznie uzasadnionej MAB i jest to przedmiot dalszych badań.

Obecnie ocenia się rolę hormonoterapii wczesnej i odroczonej, a także przerywanej hormonoterapii i przed wdrożeniem obu strategii do praktyki klinicznej należy poczekać na wyniki prowadzonych badań.

W Polsce — z niezrozumiałych powodów — w katalogu chemioterapii szpitalnej Narodowego Funduszu Zdrowia znajduje się bicalutamid, przy czym zamieszczono dobową dawkę (50 mg) tego leku. Antyandrogenów raczej nie powinno się stosować w monoterapii. Warto odnotować fakt, że w Kanadzie i Belgii bicalutamid od kilku lat nie jest lekiem refundowanym [12]. Właściwe stosowanie antyandrogenów to podanie ich przed zastosowaniem agonistów LHRH w celu przeciwdziałania początkowej hipersekcji LH.

Paliatywna hormonoterapia drugiej linii zależy od rodzaju pierwotnie zastosowanego leczenia [13]. Po wcze-

śniejszej kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej supresji można zastosować antyandrogeny. W przypadku progresji podczas stosowania agonistów LHRH należy kontynuować ich podawanie. W przypadku progresji w trakcie podawania antyandrogenów zaleca się wykonanie kastracji chirurgicznej lub podanie agonistów LHRH. Kolejne próby mogą polegać na blokowaniu nadnerczy przez zastosowanie ketokonazolu lub aminoglutetymidu. Podejmuje się również próby stosowania estrogenów, progestagenów i tamoksyfenu.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarnowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2005.
2. Delongchamps N.B., Singh A., Haas G.P. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 158–168.
3. Chun F.K., Karakiewicz P.I., Briganti A. i wsp. Prostate cancer nomograms: an update. *Eur. Urol.* 2006; 50: 914–926.
4. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz B. i wsp. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974.
5. Swanson G., Thompson I., Basler J., Crawford E.D. Metastatic prostate cancer — does treatment of the primary tumor matter? *J. Urol.* 2006; 176: 1292–1298.
6. Loblaw D.A., Mendelson D.S., Talcott J.A. i wsp. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2927–2941.
7. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4448–4456.
8. Morote J., Esquena S., Abascal J.M. i wsp. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol. Int.* 2006; 77: 135–138.
9. Chadwick D.J., Gillatt D.A., Gingell J.C. Medical or surgical orchiectomy: the patients choice. *Br. Med. J.* 1991; 302: 572.
10. Seidenfeld J., Samson D.J., Aronson N. i wsp. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence report/technology Assessment No.4. Dostępne na: www.ncbi.nlm.nih.gov.
11. Bayoumi A.M., Brown A.D., Garber A.M. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1731–1739.
12. Wooltorton E. Risk of death in patients with localized prostate cancer taking bicalutamide (Casodex). *CMAJ* 2003; 169: 813.
13. Berthold D.R., Sternberg C.N., Tannock I.F. Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8247–8252.