

Profilaktyka i postępowanie u chorych na łagodny rozrost i raka stercza

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz
Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Onkologicznej
Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego
im. J. Kochanowskiego w Kielcach



Stercz – gruczoł krokowy (*prostata*) jest narządem nieparzystym, mięszo- i gruczołowym. Razem z pęcherzykami nasiennymi, gruczołami Cowpera opuszkowo-cewkowymi i gruczołami cewki moczowej jest zaliczany do gruczołów płciowych mężczyzny. Jako narząd gruczołowy wytwarza wydzielinę stanowiącą skład ejakulatu¹. W gruczole krokowym może dochodzić do wielu procesów chorobowych^{2,3} i najczęściej są to:

- **zespół zapaleń** (*prostatitis*),
- **łagodny rozrost BPH** (*hyperplasia prostatica benigna*), w wyniku którego tworzy się gruczolak stercza,
- **PIN** (*prostatic intraepithelial neoplasia*) – rozrost nabłonka gruczołowego, w którym zaczyna się pojawiać atypia komórkowa, lecz w mniejszym stopniu, niż w wysokodojrzałym nowotworze. Zmiany te są traktowane jako stan przedrakowy, często też towarzyszą ogniskom raka,
- **nowotwory złośliwe** – głównie rak stercza (*adenocarcinoma prostatica*). Utkania nowotworowe innego typu to: pierwotny rak przejściowokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, anaplastyczny drobnokomórkowy lub mięsak.

Zapalenia stercza najczęściej występują u młodych mężczyzn. Niezwykle rzadko dotyczą mężczyzn przed okresem dojrzenia. Szczyt zachorowalności występuje przed 40. r.ż., ale już po 50. r.ż. obserwuje się tendencję spadkową. Łagodny rozrost (BPH) i rak stercza są chorobami częstszymi po 50. r.ż.^{3,4}

Łagodny rozrost stercza jest najczęściej występującą chorobą u mężczyzn. W przebiegu procesu BPH występują zaburzenia wzwodu ED (erectile dysfunction) i ejakulacji, poprzedzając zauważalne objawy BPH. Zmiany histologiczne o charakterze łagodnego rozrostu stercza stwierdza się u 20% mężczyzn w czwartej dekadzie życia. Występowanie tych zmian wzrasta z wiekiem i u mężczyzn 70–80 letnich osiąga ponad 80%. Częstość występowania łagodnego powiększenia gruczołu krokowego EP (enlargement prostate) stwierdzanego badaniem stercza palcem przez odbytnicę DRE (digital rectal examination) to u około 20,2% mężczyzn w wieku 40–64 lata i u 42,8% mężczyzn w wieku 65–79 lat^{3,5}.

Wiek powyżej 50 lat, choroby współistniejące i przeszkoda podpęcherzowa dla odpływu moczu stanowią czynniki wpływające na czynność pęcherza moczowego^{3,6,7}.

Etiopatogeneza

Etiopatogenezę BPH usiłują tłumaczyć liczne teorie, pośród nich istotnymi są:

- hormonalna – uwzględniająca oddziaływanie androgenów i estrogenów na stercz;
- czynników wzrostu oraz komórek pnia macierzystego – punkt uchwytu stanowi przewaga proliferacji nad apoptozą.

BPH doprowadza do powstania przeszkody podpęcherzowej w efekcie oddziaływań hormonalnych i nieprawidłowości biochemicznych oraz morfologicznych w strukturze stercza^{3,8}.

Stopniowo, w wyniku łagodnego rozrostu, tworzący się tzw. gruczolak zaczyna stanowić przeszkodę dla odpływu moczu i utrudnia opróżnianie pęcherza moczowego. Odpowiedzialne są za to 2 elementy:

- statyczny (mechaniczny) – będący następstwem ucisku na cewkę moczową oraz
- dynamiczny – spowodowany wzmożonym napięciem tkanki mięśniówki gładkiej okolic cewki moczowej, zwieracza wewnętrznego i zrębu stercza.

Zrąb stercza w gruczolakach powstałych w przebiegu BPH stanowi mięśniówka gładka (ok. 60% masy gruczolaka). Element dynamiczny odpowiada w 50% za stopień nasilenia oporu w odcinku sterczowym cewki moczowej^{3,8,9}. W miarę upływu czasu powoduje liczne dolegliwości oraz następstwa mające negatywny wpływ na jakość życia. Nieleczony BPH prowadzi do groźnych następstw:

- ✓ duże zaleganie moczu po mikcji,
- ✓ zakażenia,
- ✓ krwiomocz,
- ✓ powstawanie kamieni moczowych,
- ✓ niewydolność nerek,
- ✓ zgon^{8,10}.

Symptomatologia

Powszechność BPH stanowi duży problem społeczny, ekonomiczny, medyczny i osobisty każdego mężczyzny. Objawy kliniczne choroby pojawiają się u ok. 20% chorych po 40 r.ż. a po 50 r.ż. już u powyżej 50%. W zakresie dolegliwości występuje ich zbiór określany objawami z tzw. dolnych dróg moczowych, wynikający z BPH. Nosi on nazwę LUTS (lower urinary tract symptoms) i związany jest z trudnościami opróżniania pęcherza moczowego. LUTS to objawy występujące nie tylko u chorych na BPH. Występują one też u chorych z niestabilnością mięśnia wypieracza, dyssynergią wypieraczowo-zwieraczową oraz z zaburzeniami mikcji towarzyszącymi cukrzycy, chorobie Parkinsona, chorobom naczyń krwionośnych, rakowi stercza, zwężeniu cewki moczowej, zakażeniu dróg moczowych. Dlatego po stwierdzeniu LUTS konieczne jest przeprowadzenie badań mających na celu ustalenie przyczyny ich występowania. Pamiętać też należy o braku bezpośredniego związku między objętością stercza oraz wielkością przeszkody podpęcherzowej a stopniem nasilenia LUTS^{3,11}.

Patofizjologia

Na istotę BPH składają się cztery elementy patofizjologiczne^{3,10}:

1. powiększenie objętości stercza – BPE (benign prostatic enlargement);
2. przeszkoda podpęcherzowa – BPO – (benign prostatic obstruction lub BOO – bladder outlet obstruction);
3. zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego BD – (bladder dysfunction lub DD – detrusor dysfunction);
4. objawy ze strony dolnych dróg moczowych – LUTS (lower urinary tract symptoms).

Udział tych elementów w powstawaniu fazy klinicznej BPH jest zróżnicowany i zależy od indywidualnych cech osobniczych. Czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów związanych z BPH jest przede wszystkim wiek. Z upływem lat życia zmniejsza się objętość wydalanego moczu oraz pogarszają się parametry przepływu cewkowego (obiektywnie potwierdza to badanie tempa przepływu cewkowego moczu – uroflowmetria). Postępują zmiany w komórkach tkanek pęcherza moczowego. Zmieniają się fazy napełniania i opróżniania pęcherza moczem. Objawy związane z fazą gromadzenia moczu wynikają z uszkodzenia funkcji mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, które jest zjawiskiem wtórnym do przeszkody dla odpływu moczu. Ściana pęcherza ulega pogrubieniu i odkładają się w niej włókna kolagenowe oraz dochodzi do uszkodzenia unerwienia (niestabilność wypieracza spowodowana przeszkodą podpęcherzową)^{3,6,7,10}.

Powiększający się gruczolak stercza może powodować unoszenie trójkąta pęcherza wraz z ujściami moczowodowymi. Przypęcherzowe odcinki moczowodów przybierają łukowaty kształt – tzw. „baranie rogi”. Dochodzi do uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów i utrudnienia odpływu moczu z górnych dróg moczowych. Rzadziej wzrost ciśnienia śródpęcherzowego w czasie mikcji prowadzi do występowania odpływów pęcherzowo-moczowodowych. Czynnościowa przeszkoda w połączeniu moczowodowo-pęcherzowym lub niewydolność połączenia prowadzą do poszerzenia górnych dróg moczowych i do stopniowego zaniku mięszu nerkowego. Doprowadzić to może do niewydolności nerek^{3,6,7,12}.

Objawy kliniczne

Istnieją różne klasyfikacje zaawansowania klinicznego choroby. Carl-Erich Alken w prosty i praktyczny sposób wyróżnił trzy stopnie zaawansowania klinicznego BPH^{9,10}.

Pierwszy stopień – okres podrażnienia (faza gromadzenia moczu), w którym dominują objawy okresowo przemijających, nagłych parć na moczu i częstomoczu.

Drugi stopień – okres kompensacji (faza wydalania moczu). Istniejący wówczas opór cewkowy jest pokonywany w efekcie wzmożonej siły skurczu mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Dominują: częstomocz, słaby strumień moczu, wydłużony czas mikcji, uczucie zalegania moczu w pęcherzu po mikcji.

Trzeci stopień – jest okresem dekompensacji i powikłań – powstają uchyłki rzekome pęcherza moczowego, znaczne zaleganie moczu po mikcji, nawracające i utrzymujące się całkowite zatrzymanie moczu; górne drogi moczowe ulegają poszerzeniu i może dojść do niewydolności nerek.

Zatrzymanie moczu może wystąpić w każdym stopniu zaawansowania choroby. Może ono mieć charakter nagły lub jest poprzedzone nasileniem dolegliwości LUTS^{3,10}.

LUTS dotyczy:

- fazy gromadzenia moczu – objawy „podrażnieniowe” [częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu (zwykle w nocy), nagłe parcia na moczu, niemożność powstrzymania mikcji, określane też „nietrzymaniem moczu z parcia”],
- fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego [trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, kropłowanie moczu pod koniec mikcji, uczucie zalegania moczu w pęcherzu i wyciekanie jego kroplami po mikcji].

Zatrzymanie moczu zdarza się we wczesnym okresie BPH:

- po przetrzymaniu moczu w pęcherzu,
- z powodu obrzęku będącego wynikiem przekrwienia,
- po spożyciu ostrych przypraw, alkoholu,
- z powodu zastoju żylnego w miednicy mniejszej,
- w zapaleniu stercza.

Objawy LUTS ocenia się ilościowo przy pomocy skal, np. IPSS (International Prostate Symptom Score)^{3,7,10}. Zwykle w drugim stopniu zaawansowania klinicznego BPH istnieją względne wskazania do leczenia operacyjnego, zaś w trzecim najczęściej są wskazania bezwzględne^{13,14}.

Leczenie

Istnieje szerokie spektrum możliwości terapeutycznych chorych na BPH. Między stałą obserwacją „wa-wa” (watchful-waiting) a leczeniem zabiegowym istotne miejsce zajmuje leczenie farmakologiczne (obecnie do tej metody kwalifikuje się ponad 80% chorych). Wybór metody leczenia zależy od stopnia nasilenia przytoczonych powyżej czterech elementów patofizjologicznych tworzących BPH. Głównym celem leczenia chorych z nasiloną znacznie przeszkodą dla odpływu moczu jest jej usunięcie. Dotychczas najlepszą możliwość

usunięcia przeszkody podpęcherzowej spowodowanej gruczolakiem stercza stwarzają metody leczenia chirurgicznego, tj. operacyjne wyłuszczenie oraz przeczwkowa elektroresekcja gruczolaka lub w ostatnich latach ablacja laserowa^{3,14,16}.

W zakresie farmakoterapii rekomendowanymi lekami są α_1 -adrenolityki i inhibitory 5- α -reduktazy. Pewne znaczenie mają też leki pochodzenia roślinnego. α_1 -adrenolityki pozwalają w krótkim czasie osiągnąć efekt terapeutyczny, mają korzystne dodatkowe działania, jak normalizacja gospodarki cholesterolu i lipidów, węglowodanów, ich metabolity działają antyoksydacyjnie, fibrynolitycznie i hamują agregację płytek krwi. Pośród preparatów tej grupy są pochodne chinazolinowe – prazosyna, terazosyna, alfuzosyna i doksazosyna oraz o nieco innej budowie chemicznej tamsulosyna, która ma większe powinowactwo do subtypów receptora α_{1A} i α_{1D} z niską zdolnością wiązania z α_{1B} – odpowiedzialnego za efekty niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jest najbardziej uroselektywnym lekiem tej grupy, chociaż idealnego preparatu uroselektywnego dotychczas nie ma. Inhibitory 5- α -reduktazy zmniejszają masę gruczolaka do 30%, poza ułatwieniem mikcji i redukcją LUTS. Zaburzają one erekcję, mogą osłabiać libido, zmniejszać ilość ejakulatu, czasami powodują uczulenie w postaci wysypki skórnej. Przy dominacji objawów podrażnienia zalecane są obecnie leki cholinergiczne. Algorytm postępowania w zależności od zaawansowania BPH z zalecanymi lekami przedstawiono w Tab. 1, a istotne dane o lekach w Tab. 2.

Tab. 1. Algorytm farmakoterapii chorych na BPH w zależności od: wieku, objętości gruczolaka stercza, nasilenia LUTS, postępu EF i progresji choroby oraz współistnienia innych chorób.

| Pacjent | Objętość stercza | Leczenie |
|---|--|--|
| LUTS nieznaczne (IPSS <7), mikcje bez przeszkody, bez- lub ze śladowym zaleganiem moczu po mikcji | VP <30 ml | wa-wa; preparaty roślinne [stała obserwacja, badania okresowo powtarzać] |
| LUTS średnio nasilone (IPSS >7), niewielka przeszkoda w mikcji a) chorzy normotensyjni b) chorzy hipotensyjni c) chorzy hipertensyjni Gdy dominują naglące parcia z powodu OAB | Z małą objętością stercza VP <31 ml | α_1 -ADRN, (doksazosyna szczególnie o formule XL, alfuzosyna, terazosyna) α_1 -ADRN α_1 -ADRN – (tamsulosyna, alfuzosyna SR lub UNO) α_1 -ADRN (doksazosyna, alfuzosyna, terazosyna) ANTCH – (oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna) |
| Chorzy wymagający szybkiego ustąpienia średnio nasilonych dolegliwości (LUTS) z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym krwi oraz chorzy ze schorzeniami, jak: hipercholesterolemia, cukrzyca insulino niezależna, chorzy niedostatecznie leczeni diuretykami, ACE-i, β -blokerami i antagonistami kanałów wapniowych | Z małą objętością stercza VP <31 ml | α_1 -ADRN – (doksazosyna, doksazosyna XL, alfuzosyna SR lub UNO, terazosyna) |
| Niewielkie LUTS, nieznaczne stężenie PSA, duża objętość stercza, bez dodatkowych schorzeń | VP >31ml | Inhibitor 5- α -reduktazy (5- α -RI) (finasteryd, dutasteryd) |

| Pacjent | Objętość stercza | Leczenie |
|---|--|---|
| Uciążliwe LUTS i/lub naglące parcia z powodu OAB a) po ustąpieniu uciążliwych LUTS (szczególnie gdy ryzyko progresji – znaczne EP; wiek >70 lat, IPSS >14); b) z nasilonymi znacznie dolegliwościami LUTS | Z dużą objętością stercza VP >31 ml | 5- α -RI i α_1 -ADRN oraz ANTCH 5- α -RI lub kontynuować leczenie skojarzone z α_1 -ADRN; leczenie skojarzone 5- α -RI z α_1 -ADRN oraz ANTCH |
| Chorzy ze znacznie nasilonymi dolegliwościami LUTS, szczególnie gdy mają naglące parcia z powodu OAB | Z dużą objętością stercza VP >31 ml | Terapia skojarzona α_1 -ADRN i 5- α -RI oraz ANTCH z ewentualnym następowym odstawieniem α_1 -ADRN i/lub ANTCH |
| Chorzy z uciążliwymi LUTS, w wieku >70 lat, z ryzykiem progresji | VP >40 ml | Długotrwała terapia skojarzona α_1 -ADRN i 5- α -RI oraz ANTCH |

Objaśnienia skrótów

α_1 -ADRN – α_1 -adrenolityk; **ANTCH** – antycholinergetyk; **5- α -RI** – inhibitor 5- α reduktazy; **BPH** – łagodny rozrost stercza; **BPO** – przeszkoda podpęcherzowa; **EP** – powiększenie objętości stercza; **IPSS** – międzynarodowy kwestionariusz oceny objawów i jakości życia; **LUTS** – objawy z dolnych dróg moczowych; **OAB** – pęcherz nadaktywny; **VP** – objętość stercza; **wa-wa** – opcja baczne go obserwowania chorego.

Tab. 2. Dane o istotnych cechach preparatów stosowanych w farmakoterapii BPH

| | |
|---|---|
| Lek i grupy blokerów α_1 adrenergicznych łagodzą lub eliminują przede wszystkim objawy fazy wypętniania pęcherza moczowego | <p>1. Tamsulosyna (MR-modified release oraz OCAS-oral controlled absorption system) oraz leki generyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Wskazana jest szczególnie do leczenia chorych z nasilonymi objawami LUTS (o każdej etiologii) bez nadciśnienia tętniczego lub z leczonym skutecznie nadciśnieniem tętniczym (najczęściej nie ma wpływu na ciśnienie tętnicze krwi); ● Posiada większe powinowactwo do podtypów receptorów α_{1A} i α_{1D} z niską zdolnością wiązania receptorów (blokada podtypu receptorów α_{1B} odpowiedzialna jest za objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego); ● W ostrym zatrzymaniu moczu (AUR – acute urinary retention) przed usunięciem cewnika (co najmniej kilka dni) pozwala na uzyskanie spontanicznych mikcji bez cewnika moczowego; w AUR po operacji minimalizuje ryzyko zatrzymania moczu i konieczność cewnikowania chorych po operacjach chirurgicznych; ● Stwarza bezpieczną i dobrze tolerowaną terapię niezależnie od wieku chorego; ● Redukuje w stopniu znacznym objawy LUTS u chorych na BPH i wykazuje słabsze interakcje z lekami grupy inhibitorów 5-fosfodiesterazy w porównaniu do innych α_1 adrenalityków; ● Redukuje zarówno objawy podrażnienia mięśniówki pęcherza moczowego (w tym często-mocz, nykturii i parcia naglące) oraz objawy przeszkody podpęcherzowej oraz poprawia jakość życia. <p>Wśród objawów niepożądanych zwracają uwagę zaburzenia ejakulacji i rzadkie objawy związane z układem sercowo-naczyniowym.</p> |
|---|---|

Leki z grupy blokerów α_1 adrenergicznych łagodzą lub eliminują przede wszystkim objawy fazy wypłnienia pęcherza moczowego

2. Doksazosyna (np. Cardura, liczne leki generyczne; Cardura XL – preparat o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej GOTS – gastrointestinal therapeutic system)

- Stosowana jest w leczeniu chorych na BPH normotensyjnych oraz z łagodnym umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym krwi, a również chorych z chorobami współtowarzyszącymi, jak hipercholesterolemia i/lub cukrzyca insulinoniezależna, niewydolność krążenia obwodowego;
- Wykazuje działanie fibrynolityczne;
- Doksazosyna pozwala na skuteczne leczenie skojarzone z diuretykami, ACE, β -blokerami i antagonistami kanałów wapniowych, u chorych z nadciśnieniem tętniczym;

w nadciśnieniu tętniczym:

- zmniejsza do 45% ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze;
- zmniejsza ryzyko przerostu lewej komory SGG;
- u chorych z nadciśnieniem tętniczym;
- poprawia metabolizm glukozy, pozwala na kontrolę glikemii u chorych z NIDDM;
- obniża stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji miażdżycorodnej LDL, TG, zwiększa stężenie HDL oraz poprawia wskaźnik HDL/CHOLESTEROL;
- działa antyagregacyjnie i fibrynolitycznie oraz poprawia krążenie obwodowe krwi;

u chorych na BPH:

- skutecznie minimalizuje lub likwiduje objawy z dolnych dróg moczowych LUTS, związanych z BPH lub o innej etiologii;
- znacznie zwiększa tempo przepływu cewkowego moczu, zmniejsza objawy przeszkody podpęcherzowej oraz objawy podrażnienia mięśniówki pęcherza moczowego;
- redukuje istotnie objawy w skalach wyrażonych w punktach o 35–49%;
- charakteryzuje ją dobra tolerancja leczenia, poprawia erekcję u chorych;
- stężenie max. postaci XL 4 mg jest porównywalne do postaci standardowej leku 1 mg (zbędne jest stopniowanie dawek) i utrzymuje się przez dobę.

3. Alfuzosyna (Dalfaz 2,5 mg, SR 5 oraz Uno 10 mg – jedynie te tabletki są o kontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnej)

- pozwala na zachowanie funkcji seksualnych i nie stwierdzono występowania wstecznego wytrysku nasienia;
- skutecznie minimalizuje uciążliwe objawy LUTS, poprawia tempo przepływu cewkowego moczu;
- wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych;
- formuła 10 mg zapewnia dobową aktywność leku i dzięki temu nie wymaga stopniowania dawki;
- poprawia jakość życia chorych na BPH.

Inhibitory 5- α -reduktazy blokują przejście testosteronu do DHT oraz są skuteczne gdy objętość stercza jest >31 ml

1. Finasteryd i dutasteryd – inhibitory nie tylko 5- α -reduktazy typu 1, ale też typu 2

- zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu i interwencji chirurgicznej przez zmniejszenie udziału komponentu statycznego BPO;
- zmniejszają objętość gruczołaka stercza o 20–30%, zmniejsza objawy LUTS związane z BPH i zwiększa tempo przepływu cewkowego;
- zmniejszają ryzyko wystąpienia krwiomoczu;
- obniżają stężenie DHT w komórkach stercza i wpływają na obniżenie stężenia PSA w surowicy krwi do 50%;
- charakteryzują się dobrą tolerancją; objawy niepożądane obejmują: dysfunkcje seksualne, uczulenia (wysypki skórne).

Długotrwałe stosowanie finasterydu zmniejsza o 24,8% ryzyko zachorowania na raka stercza. Stosowanie finasterydu, a więc i terapii skojarzonej w przypadku BPH jest całkowicie bezpieczne.

Rak stercza

Rak stercza (RS) to nowotwór złośliwy, którego ryzyko powstania wiąże się z przynależnością do grupy etnicznej oraz zamieszkiwanego rejonu. Jest najczęściej występującym nowotworem układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Tak jak wszystkie nowotwory, RS powstaje też na skutek współdziałania czynników genetycznych. Czynniki egzogennymi są między innymi:

- nieodpowiednia dieta,
- palenie tytoniu,
- promieniowanie jonizujące.

Wystąpienie RS zależy też od wpływu hormonów androgenowych, a o tym świadczy fakt niewystępowania tego nowotworu u mężczyzn po kastracji dokonanej przed osiągnięciem dojrzałości płciowej¹⁷. RS powstający w sterczu jest rakiem pierwotnym, tzn. rozwija się w sterczu i nie powstaje z przerzutowych komórek raka innych narządów. U większości mężczyzn powstaje po 50 r.ż. w postaci utajonej. Przebieg procesu rozwoju RS jest złożony i wieloetapowy oraz podstępny³. RS słabo zróżnicowany powstaje pierwotnie w strefie obwodowej stercza, a poprzedza to dużego stopnia nowotworzenie śródnabłonkowe PIN (prostatic intraepithelial neoplasia). Raki dobrze zróżnicowane, szczególnie w strefie przejściowej stercza nie zależą ściśle od PIN. Z upływem czasu rak nacieka tkanki okoliczne stercza i szerzy się wzdłuż przestrzeni okołonerczowych (perineural invasion). Przerzuty RS rozprzestrzeniają się naczyniami chłonnymi i krwionośnymi. Pierwszymi zaatakowanymi węzłami są węzły zastońowe i poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Najczęściej przerzuty lokalizują się w kościach.

Klinicznie wyróżniono cztery postaci RS:

1. postać jawna – występują pełne objawy raka;
2. postać utajona – brak zdecydowanych objawów, a w DRE wykrywa się raka;
3. postać ukryta – brak cech raka w DRE, a występują przerzuty;
4. postać wykrywana przypadkowo (rozwija się w strefie przejściowej stercza) w DRE bez zmian, a wykrywa się dopiero w badaniu histopatologicznym^{3,18}.

Znacznikami rokowniczymi dla RS są: stopień zaawansowania klinicznego i patologicznego guza (TNM); stopień złośliwości histologicznej (G); stężenie PSA (swoisty antygen sterczowy) w surowicy krwi.

Ważnymi elementami klinicznymi są:

- ocena węzłów chłonnych,
- wykrycie przerzutów do innych narządów,
- stopień naciekania miejscowego^{3,19}.

W celu określenia stopnia zaawansowania RS stworzono systemy klasyfikacji: TNM (przez WHO) oraz system Whitmore-Catalona (A, B, C, D). Określa się regionalne węzły chłonne,

- N0 – bez przerzutów;
- N1 – przerzuty.

Podobnie przerzuty odległe: M0 – brak, M1 – obecne przerzuty. W aspekcie praktycznym są trzy grupy chorych kwalifikujące się do podobnych metod terapii. I – z RS ograniczonym do narządu (T1,T2 lub B); II – z RS ograniczonym do miednicy (T3 lub C); III – z RS rozsiały^{3,19}.

Diagnostyka RS

Cenne jest badanie krwi określające stężenie swoistego antygenu sterczowego PSA. Nie jest to marker swoisty dla RS, a dla narządu, ponieważ koncentruje się w sterczu oraz w nasieniu. W surowicy PSA występuje głównie w postaci wolnej (ok. 95%), a frakcja związana z białkami stanowi niewielką pulę określaną całkowitą (t – total). U chorych na RS występuje znaczny wzrost stężenia tPSA związanego, u chorych na BPH dominuje

frakcja wolna – „f” (free). Udział fPSA w puli tPSA jest istotnie mniejszy u chorych na RS w porównaniu do chorych na BPH i w efekcie stosunek fPSA do tPSA jest mniejszy w przypadku raka (wartości poniżej 20%). Uwzględnić trzeba fakt, iż komórki RS niezróżnicowane i androgenoniezależne nie wytwarzają PSA. Ponadto chorzy na cukrzycę, żółtaczkę, przyjmujący niektóre leki, mogą mieć podwyższone lub obniżone wartości PSA. Wszelkie działania w okolicy stercza, zatrzymanie moczu, nawet wytrysk nasienia, duża masa gruczołaka, zmiany w sterczu zapalne lub ogniska zawału, mogą podwyższyć wartości stężenia tego markera biochemicznego we krwi^{3,21}.

Podstawowym badaniem jest ocena stercza palcem przez odbyt – DRE (digital rectal examination). Cennym badaniem jest ultrasonografia (USG), szczególnie sondą przez odbyt – TRUS (trans rectal ultra sound). Tomografia komputerowa (TC) pozwala na określenie wielkości guza, naciekanie torebki stercza i wykrycie przerzutów. Jądrowy rezonans magnetyczny MRI (magnetic resonance imaging) pozwala na ocenę tkanki stercza i progresji raka poza narząd. Z kolei scyntygrafia kości najlepiej obrazuje przerzuty RS do kości i znacznie przewyższa czułością tradycyjne rentgenogramy. Rozpoznanie definitywne stanowi wykrycie komórek raka w wycinkach pobranych biopsją. Wskazaniem do biopsji są:

- podejrzenie raka po DRE,
- podwyższenie stężenia PSA,
- nieprawidłowości stwierdzone w USG.

Badanie histopatologiczne pozwala określić złośliwość, którą ocenia się na podstawie systemu Gleasona, uwzględniającego pięć stopni, a określają go liczby 1–5. Dominujące dwie zmiany w wycinku przyporządkowuje się liczbie i dodaje się je, tworząc współczynnik Gleasona (Gl.S. – Gleason score), a wartości mogą być od 2 do 10. Gl.S. do 5 oznacza złośliwość niewielką; Gl.S. 6–7 umiarkowaną; Gl.S. 8–10 dużą. O możliwości przerzutów do kości sygnalizuje wzrost stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy^{3,21,22}.

Leczenie RS

Metoda leczenia RS zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. W stadium raka T1, T2, gdy N0 i M0 – podejmuje się leczenie radykalne. Dotyczy to guzów ograniczonych do stercza (rak nie przekroczył torebki stercza), nie ma przerzutów do węzłów chłonnych ani do odległych narządów. Leczenie radykalne sprowadza się do prostatektomii i radioterapii, na którą składają się metody teleradioterapii i brachyterapii. Założeniem terapii radykalnej TR jest zlikwidowanie komórek raka. Dlatego niezwykle ważna jest właściwa ocena stopnia zaawansowania. Obserwuje się do 60% niedoszacowania oraz do 30% przeszacowania raka^{3,24}. Znaczenie leczenia chirurgicznego zdominowała radykalna prostatektomia, ale korzyść z tej metody terapii odnieść mogą dobrze zakwalifikowani chorzy. Technika operacyjna stale jest udoskonalana i obecnie poza tradycyjnym zabiegiem wykonuje się radykalną prostatektomię laparoskopowo, również przy zastosowaniu robota chirurgicznego.

Na równoważne wyniki leczenia pozwala współcześnie radioterapia. Udoskonalone techniki sterowania dawką jonizującą pozwoliły na zwiększenie jej działania na komórki raka, z jednoczesnym oszczędzeniem tkanek sąsiednich. Brachyterapia dzięki implantacji radioaktywnego izotopu umożliwia podawanie dużej dawki promieniowania do małej objętości tkanki.

Mimo udoskonalonych technik TR odsetek niepowodzeń leczenia RS sięga 40%^{24,25}. U ok. 25% chorych od 3 do 5 lat po TR stwierdza się nawroty lub przerzuty odległe raka [26]. Wzrost stężenia PSA po TR jest wczesnym sygnałem wznowy miejscowej lub ogólnej. Wznowę po radykalnej prostatektomii leczy się radioterapią uzupełniającą lub ratującą. Kojarzy się też radioterapię z hormonoterapią. U chorych z wznową i jej progresją (przerzuty) należy zastosować hormonoterapię. W radioterapii jest częsty wzrost wyleczenia, proporcjonalny do zwiększenia dawki promieniowania na guz. Brachyterapia chorych z wznową miejscową RS po prostatektomii radykalnej może być zakończona sukcesem^{27,28,29}.

W zaawansowanych przypadkach RS (T3, T4; każde N, M) i po TR, stosuje się hormonoterapię, gdy jest wznowa (adjuwantowa hormonoterapia). Stosowane jest również neoadjuwantowe leczenie blokadą androgenową. Skojarzone leczenie hormonoterapią i radioterapią daje stosunkowo dobre wyniki.

Leczenie hormonalne

Podstawowym androgenem jest testosteron T, który nie wywołuje RS ale pozostaje niezbędny do jego rozwoju. Blokada receptorów androgenowych nie pozwala na wyleczenie z raka, ale powoduje zmniejszenie guza i przerzutów, spowalnia rozwój RS. Hormonoterapia RS polega na:

- usunięciu jąder,
 - eliminacji wydzielania LHRH (luteinizujący hormon-releasing hormone) przez podanie analogu lub antagonisty LHRH,
 - blokowaniu receptorów androgenowych przez podanie antyandrogenów,
 - hamowaniu redukcji T do biologicznie aktywnej jego formy DHT przez blokowanie enzymu 5- α -reduktazy.
- Celem leczenia chorych na RS z przerzutami do kości jest hamowanie postępu zmian, zmniejszanie bólu z zapobieganiem złamaniom patologicznym. Blokada androgenowa nie jest pozbawiona działań niepożądanych, dlatego może wymagać zmiany leczenia. Gdy RS stanie się niewrażliwy na hormonoterapię, pozostaje chemioterapia.

U chorych z licznymi przerzutami do kości korzystna jest pełna blokada androgenowa. Może być dopełniona przez dodatkowo włączony bloker 5- α -reduktazy. Gdy stwierdzi się progresję biochemiczną, jej przyczyną może być niedostateczna abłacja androgenowa lub hormonooporność (należy hormonoterapię monitorować oznaczaniem PSA). W razie progresji należy odstawić antyandrogen. Przejściową poprawę można przedłużyć podając ketokonazol lub aminoglutetymid. Dolegliwości łagodzi stosowanie prednizonu, a korzystny efekt można uzyskać podając dietylstylbesterol (DES), którego działanie polega na uaktywnieniu sprzężenia zwrotnego ujemnego osi hormonalnej przysadka – jądra. DES przejmuje funkcje T i blokuje wydzielanie LH i FSH, a w efekcie minimalizuje produkcję T przez jądra. Działania niepożądane, jak powikłania zakrzepowozatorowe i zawał serca, istotnie ograniczają stosowanie DES. W hormonoterapii wykorzystywane też są estramustyna i gestageny. Działania niepożądane hormonoterapii wynikają głównie z wyeliminowania T, a to powoduje dysfunkcje seksualne, uderzenia gorąca, ginekomastię i bolesność sutków, zmniejszenie masy mięśni szkieletowych, zrzesotnienie kości i osłabienie. W związku z nadmierną osteolizą w osteoporozie (skutek blokady androgenowej) oraz hiperkalcemią w przebiegu nowotworów stosuje się bisfosfoniany – preparaty hamujące resorpcję kości. Korzystne działanie zoledronianu u chorych na RS potwierdzają badania kliniczne^{3,30}.

W przypadkach bólów nie ustępujących po podaniu leków przeciwbólowych można stosować radioizotop strontu, który wychwytuje wybiórczo zmiany w kościach lub radioterapię paliatywną.

Możliwości leczenia postaci zaawansowanych RS są ograniczone, ale wkraczające do klinik nowe metody np. terapii genowej, immunoterapii i nowych skutecznych preparatów stosowanych w chemioterapii (np. docetaksel) budzą nowe nadzieje.

Piśmiennictwo

1. Sikorski A. Anatomia ogólna i chirurgiczna. Teoria budowy strefowej. W: Borkowski A., Borówka A. (red.): Choroby gruczołu krokowego. PZWL, Warszawa 1997 (ss.17–34).
2. Faryna J. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa. W: Borkowski A., Borówka A. (red.). Choroby gruczołu krokowego. PZWL, Warszawa 1997 (ss. 273–279).
3. Dutkiewicz S. Zdrowie mężczyzn. Układ moczowy i pęciowy. Amedic, Warszawa 2002.
4. Dutkiewicz S. Prostatitis – zespół typów zapalenia stercza. Lek w Polsce 2004; (158), 14,2–25–30.
5. Dutkiewicz S. Łagodny rozrost stercza (BPH), cz. 1 – Etiologia i patogenezę, objawy, rozpoznanie. Lek w Polsce 2003, v. 13 (150), 6, 83–98.
6. Radziszewski P., Kozłowski R., Dobroński P. Nietrzymanie moczu u chorych na łagodny rozrost stercza. Przegl. Urol. 2007,8,3,(43),63–68.
7. Szcześniak C., Zbrzeźniak M.,

Borówka A. Wpływ przeszkody podpęcherzowej i wieku chorych na zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. *Urol. Pol.* 2005;58;1, 8–13. **8.** Denis L., Gryffiths K., Khoury S., Cockett A.T.K., McConnell J., Chatelian C., Murphy G., Yoshida O. (eds): *Proceedings 4, 4-th International Consultation on BPH, Paris, July 2–5, 1997*, Health Publication Ltd, 1998. **9.** Dutkiewicz S. Kryteria wyboru leczenia chorych na łagodny rozrost stercza. *Przegl. Urol.* 2001;3:48–52. **10.** Borówka A. Następstwa i objawy oraz obraz kliniczny, w: Borkowski A., Borówka A. (red.): *Choroby gruczołu krokowego*. PZWL, Warszawa 1997 (ss. 96–104). **11.** Borówka A.: Rozpoznanie, w: Borkowski A., Borówka A. (red.): *Choroby gruczołu krokowego*. PZWL, Warszawa 1997 (ss.106–116). **12.** Levin R.M., Longhurst P.A., Monson F.C., et al.: Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology and pharmacology of the bladder, *The Prostate* 1990; suppl 3; 9–26. **13.** Dutkiewicz S.: Badania nad określeniem czynników warunkujących wybór leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego u chorych na łagodny rozrost stercza. *Legraf, Warszawa* 1996. **14.** Fortuna M. Porównanie wyników leczenia chorych na łagodny rozrost stercza operowanych ze wskazań bezwzględnych i względnych /rozprawa doktorska/. Warszawa 2006. **15.** Borówka A. Leczenie – uwagi ogólne. Kryteria wyboru metody leczenia. W: Borkowski A., Borówka A. (red.). *Choroby gruczołu krokowego*. PZWL, Warszawa 1997, (ss.120–134). **16.** Malek RS (Ed.). *GreenLight HPS laser therapy for BPH: Clinical outcomes and surgical recommendation from the International GreenLight User Group (IGLU)*. *EUR Urol Suppl* 2008;7,4:361–392. **17.** Freda E.A. Etiologia i występowanie raka gruczołu krokowego. W: Kirk D. (red.). *Rak gruczołu krokowego*. *Via Medica, Gdańsk* 2003 (ss.1–14). **18.** Kruś S, Pykało R. Patomorfologia raka gruczołu krokowego. W: Borkowski A., Borówka A. (red.). *Choroby gruczołu krokowego*. PZWL, Warszawa 1997. **19.** Bostwick D.G. Patomorfologia raka gruczołu krokowego. W: Kirk D. (red.). *Rak gruczołu krokowego*. *Via Medica, Gdańsk* 2003 (ss.15–48). **20.** Brawer M.K. Rozważania na temat swoistego antygenu sterczowego. W: Kirk D. (red.). *Rak gruczołu krokowego*. *Via Medica, Gdańsk* 2003 (ss. 49–82). **21.** Borówka A., Antoniewicz A.A., Chłosta P. Leczenie przerzutów nowotworowych do kości u chorych na raka gruczołu krokowego. W: Pawlicki M. (red.). *Przerzuty nowotworowe do kości – nowe kierunki leczenia*. Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2004; (116–160). **22.** Malone P.R. Rozpoznawanie wczesnej postaci raka gruczołu krokowego. W: Kirk D. (red.). *Rak gruczołu krokowego*. *Via Medica, Gdańsk* 2003, (ss. 83–103). **23.** Kattan M., Fearn P., Leibl S., Potters L. The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* 2000;48,1469–1474. **24.** Ward J.F., Moul J.W. Wznowa biochemiczna po radykalnym leczeniu raka gruczołu krokowego. Cz. I: Definicja i umiejscowienie biochemicznej wznowy raka stercza. *Curr Op Urol (wyd.pol.)* 2005,1,4–9. **25.** Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur. Urol.* 2001;40,suppl.2,9–16. **26.** Moul J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J. Urol.* 2000;163:1632–1642. **27.** Bott S.R.J. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2004; 7:211–216. **28.** Losa A., Nova L.D., Di Muzio N., Mangili P. Salvage brachytherapy for local recurrence after radical prostatectomy and subsequent external beam radiotherapy. *Urology* 2003; 62:1068–1072. **29.** Beyer D.C. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:158–165. **30.** Różański W. Leczenie kwasem zoledronowym chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do układu kostnego. *Przegl. Urol.* 2008;9/5 (91):34–38.