

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Redakcja:

Andrzej Stelmach, Piotr Potemski

Zespół autorski:

**Andrzej Stelmach, Piotr Potemski, Andrzej Borówka,
Piotr L. Chłosta, Tomasz Demkow, Jacek Fijuth,
Janusz Jaszczyński, Piotr J. Wysocki**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Nowotwory złośliwe jądra.....	322
Epidemiologia	322
Etiopatogeneza	322
Patomorfologia.....	322
Rozpoznawanie — ogólne zasady	323
Ocena zaawansowania.....	324
Leczenie — ogólne zasady i rokowanie	325
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	327
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	331
Rak gruczołu krokowego.....	335
Epidemiologia	335
Etiopatogeneza	335
Patomorfologia.....	335
Rozpoznawanie — ogólne zasady	336
Ocena zaawansowania.....	337
Leczenie — ogólne zasady i rokowanie	339
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	340
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	351
Rak pęcherza moczowego	353
Epidemiologia	353
Etiopatogeneza	353
Patomorfologia.....	353
Rozpoznawanie — ogólne zasady	355
Ocena zaawansowania.....	357
Leczenie — ogólne zasady i rokowanie	358
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	360
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	367
Rak nerki	369
Epidemiologia	369
Etiopatogeneza	369
Patomorfologia.....	369
Rozpoznawanie — ogólne zasady	370
Ocena zaawansowania.....	370
Leczenie — ogólne zasady i rokowanie	370
Leczenie — szczegółowe zasady	372
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	376
Rak prącia	378
Epidemiologia	378
Etiopatogeneza	378

Patomorfologia.....	378
Rozpoznawanie — ogólne zasady	378
Ocena zaawansowania.....	379
Leczenie — ogólne zasady i rokowanie	379
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	379
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotu	383

Nowotwory złośliwe jądra

Janusz Jaszczyński, Jacek Fijuth, Piotr Potemski

Epidemiologia

Nowotwory zarodkowe zwykle (90%) dotyczą jądra, a rzadziej występują w śródpiersiu lub przestrzeni zaotrzewnowej. Rak jądra występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn, jednak jego częstość rośnie — w ciągu ostatnich 40 lat zaobserwowano podwojenie liczby zachorowań. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce zarejestrowano niemal 1100 zachorowań na nowotwory złośliwe jądra (standaryzowany współczynnik zachorowalności — 5,1/100 000/rok) i 123 zgony (standaryzowany współczynnik umieralności — 0,5/100 000/rok). U 2–4% chorych nowotwór występuje obustronnie — synchronicznie lub metachronicznie.

Raka jądra rozpoznaje się zwykle pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.

Etiopatogeneza

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka jądra są:

- wnetrostwo (10–40-krotnie większe ryzyko; zachoruje 1–5% chłopców z wnetrostwem)
- orchidopeksja zmniejsza ryzyko, zwłaszcza jeśli jest wykonana przed 6. rokiem życia;
- wcześniejsze zachorowanie na raka jądra (raka *in situ* stwierdza się w drugim jądrze u 2–5% chorych);
- zespół Klinefeltera (nowotwory pozagonadalne).

Nie wykazano związku pomiędzy zachorowaniami na nowotwory zarodkowe i infekcjami wirusowymi, urazami lub stosowaniem estrogenów.

Patomorfologia

Nowotwory zarodkowe jądra stanowią grupę chorób o zróżnicowanej histologii. Zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i najczęściej stosowany w praktyce podział przedstawiono w tabeli 1.

Nienasieniaki stanowią około 60% wszystkich zarodkowych nowotworów jądra — większość zawiera elementy komórkowe kilku typów histologicznych (nienasieniaki mieszane). Jedną ze składowych mieszanych nowotworów może być także nasieniak, a rokowanie i sposób postępowania są wtedy takie jak w nienasieniaku. Nasieniaki to pozostałe 40% nowotworów jądra.

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna nowotworów zarodkowych według WHO (2004 r.)

Nowotwory o jednym typie tkanki histologicznego	Nowotwory o więcej niż jednym typie tkanki histologicznego
Nasieniak (<i>seminoma</i>) — typowy (klasyczny) — anaplastyczny	Mieszany rak zarodkowy i potworniak
Rak zarodkowy (<i>carcinoma embryonale</i>)	Mieszany potworniak i nasieniak
Potworniak (<i>teratoma</i>) — dojrzały — niedojrzały — z przemianą złośliwą	Kosmówczakorak i nasieniak/rak zarodkowy
Guz pęcherzyka żółtkowego (<i>yolk sac tumour, endodermal sinus tumour</i>)	Inne
Kosmówczakorak (<i>chorioncarcinoma</i>)	

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Najczęściej spotykanym objawem jest powiększenie części lub całego jądra (jednostronne i stopniowe). Powiększone jądro jest twarde, wyraźnie cięższe i niebolesne. Jedynie u 25% chorych w chwili rozpoznania występują objawy stanu zapalnego lub bolesność. Przerzuty do węzłów chłonnych w raku lewego jądra dotyczą najczęściej lewej okolicy okołoaortalnej, przedaortalnej oraz przestrzeni między aortą i żyłą główną dolną; w raku prawego jądra występują w przestrzeni między aortą i żyłą główną dolną, okolicy przed żyłą główną dolną oraz okolicy przedaortalnej. Przerzuty po stronie przeciwnej niż guz występują u około 15% chorych (z reguły obustronne). Przerzuty w narządach mięszzowych obserwuje się stosunkowo rzadko i z reguły towarzyszą one zajęciu węzłów zaotrzewnowych (w kosmówczakoraku mogą być pierwszym objawem choroby).

Diagnostyka chorych z podejrzeniem nowotworu jądra powinna obejmować: badanie podmiotowe i przedmiotowe z oceną obwodowych węzłów chłonnych (w tym nadobojczykowych), badania biochemiczne (w tym stężenia markerów nowotworowych), ultrasonografię (USG) moszny (badanie bezwzględnie konieczne także w przypadku podejrzenia nowotworu i prawidłowego wyniku badania przedmiotowego jądra, jak również wątpliwości w ocenie zmiany w obrębie moszny) oraz jamy brzusznej, rentgenografię (RTG) klatki piersiowej i komputerową tomografię (KT) jamy brzusznej. U części chorych wskazane jest wykonanie KT klatki piersiowej (w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych zaotrzewnowych lub nieprawidłowego wyniku RTG klatki piersiowej), scyntygrafii kości, celowanych radiogramów i magnetycznego rezonansu (MR) — diagnostykę obrazową ośrodkowego układu nerwowego i układu kostnego wykonuje się jedynie w przypadku wskazań klinicznych. Badanie pozytonowej tomografii komputerowej (PET-KT) odgrywa istotną rolę w diagnostyce zmian przetrwałych po chemioterapii (CTH) przede wszystkim u chorych na nasieniaki.

Nowotworowe markery surowicze [α -fetoproteina (AFP), podjednostka β ludzkiej gonadotropiny (β -HCG), dehydrogenaza kwasu mlekowego (LDH)] pełnią ważną funkcję w ocenie stopnia zaawansowania i rokowania oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie i wykrywaniu nawrotów. Markery należy oznaczyć przed orchiektomią i przynajmniej 7 dni po jej wyko-

naniu (czas półtrwania: AFP — 4–6 dni, β -HCG — 24 godz.). W nasieniakach stężenie AFP zawsze jest prawidłowe, stężenie β -HCG może być (u ok. 10%) nieznacznie podwyższone; w nienasieniakach stężenia AFP lub β -HCG są zwykle (80–90%) podwyższone.

Rozpoznanie opiera się na badaniu histologicznym preparatu uzyskanego na drodze orchiektomii z dostępu pachwinowego — niezbędne jest badanie patomorfologiczne każdego usuniętego jądra (także u chorych bez podejrzenia nowotworu). Ocena patomorfologiczna materiału uzyskanego w wyniku biopsji jest dopuszczalna wyłącznie w przypadku pozagondalnej lokalizacji nowotworów zarodkowych.

Ocena zaawansowania

W tabeli 2 przedstawiono klasyfikację zaawansowania klinicznego TNM według UICC z 2010 roku.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM zaawansowania klinicznego nowotworów jądra (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Charakterystyka
T	Zaawansowanie guza pierwotnego (wyłącznie pT)
pTX	Guzy pierwotny nie może być oceniony
pT0	Brak cech guza pierwotnego (np. blizna)
pTis	Rak <i>in situ</i> (wewnątrzprzewodowa neoplazja komórek zarodkowych)
pT1	Guzy ograniczony do jądra i najądrza, nie nacieka naczyń krwionośnych ani chłonnych, może naciekać osłonkę białawą, ale nie osłonkę pochwową jądra
pT2	Guzy ograniczony do jądra i najądrza, nacieka naczynia krwionośne lub chłonne albo osłonkę pochwową jądra
pT3	Naciekanie powrózka nasiennego
pT4	Naciekanie moszny
N	Regionalne węzły chłonne (zaotrzewnowe)
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Regionalne węzły chłonne niepowiększone
N1	Przerzut w 1 lub wielu węzłach chłonnych o największym wymiarze ≤ 2 cm
N2	Przerzut w 1 lub wielu węzłach chłonnych o największym wymiarze > 2 cm, ale ≤ 5 cm
N3	Przerzut w węzle chłonnym o największym wymiarze > 5 cm
M	Przerzuty odległe
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzuty do pozaregionalnych węzłów chłonnych lub płuca
M1b	Przerzut do innego umiejscowienia niż M1a

→

Tabela 2. Klasyfikacja TNM zaawansowania klinicznego nowotworów jądra (7. edycja z 2010 r.) (cd.)

Cecha	Charakterystyka
S	Markery nowotworowe w surowicy
S1	AFP < 1000 ng/ml, β -HCG < 5000 j.m./l, LDH < 1,5 × N
S2	AFP 1000–10 000 ng/ml, β -HCG 5000–50 000 j.m./l, LDH 1,5–10 × N
S3	AFP > 10 000 ng/ml, β -HCG > 50 000 j.m./l, LDH > 10 × N
0. stopień zaawansowania klinicznego	
pTis, N0, M0, S0 lub SX	
I stopień zaawansowania klinicznego	
IA	T1, N0, M0, S0
IB	T2–T4, N0, M0, S0
IS	Każde pT, N0, S1–3
II stopień zaawansowania klinicznego	
IIA	Każde pT, N1, M0, S0–1
IIB	Każde pT, N2, M0, S0–1
IIC	Każde pT, N3, M0, S0–1
III stopień zaawansowania klinicznego	
IIIA	Każde pT, każde N, M1a, S0–1
IIIB	Każde pT, N1–3, M0, S2
	Każde pT, każde N, M1a, S2
IIIC	Każde pT, N1–N3, M0, S3
	Każde pT, każde N, M1a, S3
	Każde pT, każde N, M1b, każde S

N — górna granica wartości prawidłowej; AFP — α -fetoproteina; β -HCG — podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza kwasu mlekowego

Leczenie — ogólne zasady i rokowanie

Każdy chory z rozpoznaniem złośliwego nowotworu jądra powinien być konsultowany lub leczony przez doświadczonego onkologa. U chorych we wczesnych stopniach zaawansowania i z przewidywanym wieloletnim przeżyciem istotne jest stosowanie skutecznego leczenia związanego z możliwie najmniejszym ryzykiem wystąpienia wczesnych oraz późnych powikłań. U osób z chorobą pierwotnie zaawansowaną (przerzuty) lub z nawrotami ważne jest zapewnienie intensywne, wielodyscyplinarne postępowania, z uwzględnieniem leczenia w ramach prospektywnych badań klinicznych.

Niezależnie od zaawansowania klinicznego, w każdym przypadku pierwotne postępowanie polega na wykonaniu orchiektomii. Wyjątkiem może być jedynie konieczność natychmiastowego zastosowania CTH w stanach bezpośredniego zagrożenia życia lub wystąpienia

trwałego upośledzenia stanu zdrowia (np. niedowład), a rozpoznanie ustalone jest w inny sposób. Orchiectomię należy wtedy wykonać najszybciej jak to możliwe, nie zaburzając rytmu stosowanej CTH.

Chemioterapię raka jądra stosuje się z intencją wyleczenia i powinno się podawać w należnych dawkach oraz planowanym rytmie. Jeżeli neutropenia opóźnia podanie kolejnego cyklu, należy zastosować wtórną profilaktykę z użyciem czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF).

Chorych należy poinformować o możliwości zamrożenia nasienia, chociaż CTH rzadko prowadzi do trwałej niepełności.

Rokowanie w nowotworach zarodkowych jest dobre — można wyleczyć około 85% chorych. System podziału nowotworów zarodkowych według *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) uwzględniający rokowanie przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Kategorie rokownicze przerzutowych guzów zarodkowych według IGCCCG

Rokowanie	Odsetek przeżyć 5-letnich	Nienasieniaki	Nasieniaki
Korzystne	90%	<p>Wszystkie wymienione cechy:</p> <ol style="list-style-type: none"> Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca Niskie stężenie markerów: <ul style="list-style-type: none"> — AFP < 1000 ng/ml — β-HCG < 1000 ng/ml (< 5000 jm./l) — LDH < 1,5 × górna granica normy 	<ol style="list-style-type: none"> Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca Lokalizacja guza pierwotnego i stężenie markerów (β-HCG i LDH) — dowolne
Pośrednie	75%	<p>Wszystkie wymienione cechy:</p> <ol style="list-style-type: none"> Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca Pośrednie stężenie markerów: <ul style="list-style-type: none"> — AFP 1000–10 000 ng/ml i/lub — β-HCG 1000–10 000 ng/ml (5000–50 000 jm./l) i/lub — LDH 1,5–10,0 × górna granica normy 	<ol style="list-style-type: none"> Obecne przerzuty odległe w narządach innych niż płuca (wątroba, mózg, kości, jelita) Lokalizacja guza pierwotnego i stężenie markerów (β-HCG i LDH) — dowolne
Niekorzystne	50%	<p>Przynajmniej jedna z wymienionych cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> Guz pierwotny w śródpierściu z zajęciem jądra lub nie Obecne przerzuty odległe w narządach innych niż płuca (wątroba, mózg, kości, jelita) Wysokie stężenie markerów: <ul style="list-style-type: none"> — AFP > 10 000 ng/ml i/lub — β-HCG > 10 000 ng/ml (> 50 000 jm./l) i/lub — LDH > 10,0 × górna granica normy 	Nie dotyczy

AFP — α -fetoproteina; β -HCG — podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza kwasu mlekowego. Stężenia markerów są oznaczane po wykonaniu orchiectomii

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Nasieniaki

I stopień zaawansowania

Możliwe sposoby postępowania u chorych w stopniach zaawansowania IA lub IB obejmują: aktywną obserwację, uzupełniającą CTH (1 lub 2 cykle karboplatyny) bądź uzupełniającą radioterapię (RTH). W stopniu IS standardem postępowania pozostaje uzupełniająca RTH.

Aktywna obserwacja

Niezależnie od przyjętego sposobu postępowania, rokowanie u chorych na nasieniaka w I stopniu zaawansowania jest bardzo dobre, a odsetek wyleczeń sięga 100%. Obecnie dużą wagę przykładana się do unikania niepotrzebnego leczenia, która może powodować odległe objawy niepożądane. Zaleca się rezygnację z leczenia uzupełniającego, uznając aktywną obserwację za standardową metodę postępowania, a leczenie uzupełniające (RTH lub podanie karboplatyny) powinno być zastosowane tylko wtedy, gdy aktywna obserwacja nie jest możliwa ze względów organizacyjnych lub psychologicznych. Aktywna obserwacja jest preferowaną opcją postępowania u chorych z guzami T1 lub T2. Bez uzupełniającego napromieniania ryzyko progresji zmian subklinicznych w węzłach chłonnych zaotrzewnowych wynosi około 15–20%, a w węzłach biodrowych jest mniejsze (około 3%) i 80–90% chorych poddawanych aktywnej obserwacji nigdy nie będzie wymagało zastosowania leczenia przeciwnowotworowego, a u pozostałych 10–20% wznova niemal zawsze może być wyleczona. Chory, który decyduje się na aktywną obserwację, musi zaakceptować konieczność regularnego zgłaszania się na badania kontrolne i wykonywania badań markerów nowotworowych oraz diagnostyki obrazowej jamy brzusznej i klatki piersiowej. Większość (około 70%) nawrotów nasieniaków występuje w trakcie pierwszych 2 lat i dotyczy węzłów chłonnych okołoaortalnych.

U chorych poddanych aktywnej obserwacji należy wykonywać:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie LDH, β -HCG i AFP — w pierwszych 2 latach co 3–4 miesiące, w 3. i 4. roku co 6–12 miesięcy, później co 12 miesięcy (do 10 lat po orchiektomii);
- KT jamy brzusznej i miednicy w pierwszych 2 latach co 6 miesięcy, a w latach 3.–5. co 12 miesięcy; według *European Association of Urology* (EAU) co 6 miesięcy tylko przez pierwsze 2 lata;
- RTG klatki piersiowej tylko ze wskazań klinicznych [wg *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)] lub co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata (wg EAU).

Radioterapia

Przez wiele lat standardowym postępowaniem w tej grupie chorych było zastosowanie RTH uzupełniającej, jednak obecnie ta metoda jest stosowana rzadziej.

U chorych z guzami w stopniach T1–4N0 uzupełniająca RTH uznaje się za jedną z opcji; jedynie w stopniu IS uzupełniająca RTH jest wciąż standardową metodą postępowania. Napromienianie powinno być rozpoczęte w okresie do 7 tygodni od orchiektomii. Przeciwwskazaniami do RTH są: nerka podkowiasta, nerka miedniczna, stany zapalne jelit, przebyte napromienianie. Po zastosowaniu uzupełniającej RTH wieloletnie przeżycie bez wznowy wynosi 97%, a przeżycie ogólne sięga 100%. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano, że w I stopniu zaawansowania klinicznego możliwe jest ograniczenie napromienianej objętości

tkanek do zaotrzewnowych węzłów okołoaortalnych. Planowanie RTH powinno być trójwymiarowe. Preferowana jest technika 2 pól przeciwległych w porównaniu z napromienianiem z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity-modulated radiotherapy*), gdyż umożliwia optymalizację rozkładu dawki i ochronę narządów krytycznych oraz — potencjalnie — zmniejsza ryzyko indukcji nowotworów wtórnych. Górna granica pola zazwyczaj znajduje się na poziomie pomiędzy kręgam Th10 i 11, a dolna — między L5 i S1. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami u chorych z minimalnym ryzykiem wznowy dawka dzienna wynosi 2 Gy, a dawka całkowita 20 Gy. Możliwe jest zastosowanie niższej dawki frakcyjnej i podwyższenie dawki całkowitej o 5–7 Gy. Nie stosuje się profilaktycznego napromieniania węzłów chłonnych śródpiersia. W trakcie RTH powinno się osłaniać zachowane jądro, co pozwala ograniczyć wielkość rozproszonego napromieniania do mniej niż 1% podanej dawki. Napromienianie węzłów biodrowych i pachwinowych po jednej stronie można rozważyć u chorych po przebytych zabiegach operacyjnych w obrębie kanału pachwinowego (przepuklina pachwinowa, sprowadzenie niezstąpionego jądra). Ryzyko wznowy miejscowej w obrębie prawidłowo wyznaczonych pól napromieniania wynosi 0–7%, a ryzyko nawrotu poza polami — około 4–5%.

Chemioterapia

Odległe (obserwacja przynajmniej 6-letnia) wyniki badania III fazy porównującego RTH z jednorazowym podaniem karboplatyny w dawce $7 \times \text{AUC}$ wskazują, że oba sposoby postępowania charakteryzują się podobną skutecznością (5-letnie przeżycie wolne od nawrotu, odpowiednio 96 i 95%), zwłaszcza przy zastosowaniu należytej dawki leku (96%). Zmniejszenie dawki (< 99% dawki należytej) wiązało się z tendencją do pogorszenia wyników (93%). U chorych poddawanych CTH stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania raka w drugim jądrze (HR = 0,22; p = 0,03).

Oceniono także w sposób prospektywny skuteczność 2 cykli karboplatyny ($7 \times \text{AUC}$) stosowanych u chorych z czynnikami ryzyka nawrotu (guzy o średnicy > 4 cm i/lub naciekanie sieci jądra) i porównano z aktywną obserwacją stosowaną u chorych bez tych czynników. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 34 miesiące odsetek 5-letnich przewidywanych przeżyć wolnych od wznowy wyniósł odpowiednio 96,2 oraz 93,4%, a odsetek przeżyć 5-letnich 100%, niezależnie od sposobu postępowania.

II i III stopień zaawansowania

Rokowanie w II stopniu zaawansowania jest bardzo dobre — prawie 100% chorych w stadiach IIA lub IIB można wyleczyć. Radioterapia jest standardową metodą postępowania u wszystkich chorych w stopniu IIA i u tych w stopniu IIB, u których średnica największego z przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych zaotrzewnowych wynosi do 2,5 cm. Pole napromieniania obejmuje węzły chłonne zaotrzewnowe oraz węzły biodrowe i ewentualnie pachwinowe po jednej stronie u chorych po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie kanału pachwinowego. Dawka całkowita podana w pierwszym etapie na powyższy obszar wynosi 20 Gy, z podwyższeniem dawki na okolicę zajętych węzłów chłonnych o 10 Gy w stopniu IIA i 16 Gy w stopniu IIB. Nie stosuje się profilaktycznego napromieniania węzłów chłonnych śródpiersia.

U pozostałych chorych stosuje się CTH w zależności od kategorii prognostycznej według IGCCCG — 3 cykle BEP lub 4 cykle EP (rokowanie korzystne), lub 4 cykle BEP (rokowanie pośrednie). Leczenie wysokimi dawkami połączone z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych nie ma przewagi nad standardową CTH.

Tabela 4. Leczenie chorych na nasieniaka

Stopień zaawansowania	Leczenie
IA i IB	Preferowane (zwłaszcza w pT1): aktywna obserwacja (patrz tekst) lub karboplatyna (7 × AUC jednorazowo lub 2-krotnie) lub RTH (20 Gy w 10 frakcjach)
IS	RTH (20 Gy w 10 frakcjach)
IIA	RTH (30 Gy w 15 frakcjach)
IIB (średnica największego węzła ≤ 2,5 cm)	RTH (36 Gy w 18 frakcjach)
IIB (średnica największego węzła > 2,5 cm) IIC III (korzystne rokowanie wg IGCCCG)	3 × BEP lub 4 × EP
III (pośrednie rokowanie wg IGCCCG)	4 × BEP

Jeżeli po CTH uzyskano całkowitą remisję lub pozostały zmiany przetrwały o średnicy do 3 cm i stężenie markerów jest w normie, zaleca się obserwację. W przypadku zmian przetrwałych o średnicy powyżej 3 cm wskazane jest wykonanie badania PET — brak patologicznie wzmożonego metabolizmu znacznika umożliwia poddanie chorego obserwacji. Aktywne zmiany resztkowe są napromieniane, leczone operacyjnie lub stosuje się CTH drugiej linii.

Postępowanie u chorych na nasieniaki w zależności od stopnia zaawansowania przedstawiono w tabeli 4.

Nienasieniaki

Postępowanie u chorych na nienasieniaki w zależności od stopnia zaawansowania opisano w tabeli 5.

I stopień zaawansowania

W I stopniu zaawansowania można wyleczyć około 99% chorych, a ważnym czynnikiem ryzyka wznowy jest obecność naciekania naczyń krwionośnych lub limfatycznych w obrębie guza (ryzyko nawrotu u chorych z naciekaniem wynosi ok. 50% wobec 20% w przypadku braku naciekania). Dlatego naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych jest uznawane za wskazanie do zastosowania leczenia uzupełniającego, a nie tylko aktywnej obserwacji (obserwacja jest zalecanym postępowaniem standardowym u chorych z grupy niskiego ryzyka, tzn. w stopniu IA). U chorych, którzy nie akceptują wyłącznej obserwacji, stosuje się CTH (2 cykle wg schematu BEP) lub limfadenektomię zaotrzewnową (RPLND, *retroperitoneal lymph node dissection*) z oszczędzeniem nerwów (*nerve-sparing*). U chorych z inwazją naczyń zalecana jest CTH uzupełniająca (2 × BEP), a w razie przeciwwskazań do CTH — RPLND z oszczędzeniem nerwów lub aktywna obserwacja. Chorzy w stadium IS są poddawani CTH (4 × EP lub 3 × BEP).

Tabela 5. Leczenie chorych na nienasieniaka

Stopień zaawansowania	Leczenie
IA	Aktywna obserwacja (patrz tekst)
IB	2 × BEP (zwłaszcza gdy obecna inwazja naczyń) lub aktywna obserwacja (u chorych z cechą pT2) lub limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów
IS	3 × BEP lub 4 × EP
IIA (markery w normie)	Biopsja albo limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów lub aktywna obserwacja (badanie kontrolne po 6 tygodniach): — gdy remisja — dalsza obserwacja (prowadzona jak w I stopniu zaawansowania) — gdy stabilizacja — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów — gdy progresja i markery w normie — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów — gdy markery powyżej normy — 3 × BEP lub 4 × EP lub 3 × BEP lub 4 × EP
IIA (markery powyżej normy) IIB IIC III (korzystne rokowanie wg IGCCCG)	3 × BEP lub 4 × EP
III (pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg IGCCCG)	4 × BEP lub 4 × PEI (VIP)

Aktywna obserwacja

Okolo 80% nawrotów nienasieniaków występuje w trakcie pierwszego roku po orchiektomii i dotyczy węzłów chłonnych zaotrzewnowych. U chorych poddanych aktywnej obserwacji należy wykonywać:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie LDH, β -HCG i AFP — w pierwszych 2 latach co 2–3 miesiące, w 3. i 4. roku co 6–12 miesięcy, później co 12 miesięcy (do 10 lat po orchiektomii);
- KT jamy brzusznej i miednicy w 1. roku co 3–4 miesiące (wg NCCN) lub jedynie 2-krotnie w 3. i 12. miesiącu (wg EAU), w 2. roku co 6 miesięcy, później co 12 miesięcy (tylko wg NCCN);
- RTG klatki piersiowej łącznie z badaniem przedmiotowym i oznaczeniem markerów (wg NCCN) lub co 6 miesięcy w ciągu pierwszych 2 lat (wg EAU).

II stopień zaawansowania

W II stopniu zaawansowania odsetek wyleczeń sięga 98%. Największy problem występuje w przypadku chorych z węzłami chłonnoymi zaotrzewnowymi o średnicy 1–2 cm i prawidłowym stężeniem markerów (stopień IIA). U części z nich limfadenopatia ma charakter łagodny, u pozostałych złośliwy. Natychmiastową weryfikację zapewnia wykonanie biopsji chirurgicznej lub RPLND. Jednak równoważną opcją — zwłaszcza u chorych z potworniakiem lub z guzami mieszanymi oraz z nieznacznym powiększeniem węzłów — jest aktywna obserwacja z ponowną oceną po 6 tygodniach. Badanie PET-KT nie ma w wymienionych sytuacjach uznanej wartości diagnostycznej.

Zalecanym postępowaniem u chorych z prawidłowym stężeniem markerów jest leczenie chirurgiczne (RPLND z oszczędzeniem nerwów), a w razie potwierdzenia mikroskopowych przerzutów do węzłów podanie 2 cykli BEP lub tylko obserwacja (wyłącznie u chorych pN1 bez naciekania naczyń). Alternatywą dla RPLND jest aktywna obserwacja z oceną po 6 tygodniach stanu węzłów zaotrzewnowych w KT oraz oznaczeniem stężenia markerów; w przypadku regresji węzłów prowadzi się dalszą obserwację, przy ich stabilizacji zalecana jest RPLND. W przypadku progresji wykonuje się RPLND lub stosuje CTH (3 × BEP lub 4 × EP), a przy towarzyszącym zwiększeniu stężenia markerów konieczna jest CTH (3 cykle BEP lub 4 × EP) z ewentualną resekcją zmian przetrwałych po leczeniu (tab. 5). Limfadenektomia zaotrzewnowa jest jednak stosowana w Europie rzadziej niż w Stanach Zjednoczonych. Jeżeli wymienione sposoby postępowania (RPLND lub aktywna obserwacja) nie mogą być zastosowane, chorzy są poddawani CTH (3 × BEP lub 4 × EP).

Stadia IS, IIA z nieprawidłowym stężeniem markerów i IIB–III

Chorzy w stadiach IS, IIA z podwyższonym stężeniem markerów, IIB, IIC lub III otrzymują CTH jako pierwotne leczenie po orchiektomii, w zależności od kategorii prognostycznej według IGCCCG — 3 cykle BEP lub 4 cykle EP (rokowanie korzystne) albo 4 cykle BEP lub PEI (VIP) (rokowanie pośrednie lub niekorzystne). Leczenie wysokimi dawkami połączone z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych nie ma przewagi nad standardową CTH.

Zmiany resztkowe po CTH są usuwane chirurgicznie, jeśli ich średnica przekracza 1 cm i nie towarzyszy temu wzrost stężenia markerów. Po resekcji RO, o ile w usuniętym materiale komórki raka stanowiły poniżej 10% masy guza, chorego kieruje się na obserwację. Resekcje RO z utkaniem raka w ponad 10% komórek guza są na ogół uznawane za wskazanie do CTH konsolidującej (np. 2 cykle PEI). Wzrost stężenia markerów lub resekcja nieradykalna są wskazaniami do zastosowania CTH drugiej linii.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie ustalono powszechnie przyjętego rytmu i zakresu wykonywania badań kontrolnych u chorych leczonych z powodu raka jądra. Postępowanie zależy od rodzaju nowotworu, sposobu leczenia oraz kategorii rokowniczej. Jako zasadę należy jednak przyjąć, że u chorych na nasieniaki zakres i częstota wykonywanych badań nie różnią się istotnie od aktywnej obserwacji. Natomiast u chorych na nienasieniaki, którzy otrzymali CTH, częstota odbywania wizyt kontrolnych z oznaczaniem markerów oraz wykonywania RTG klatki piersiowej tylko w 1. roku jest 2-krotnie mniejsza niż u chorych poddawanych aktywnej obserwacji.

Zalecenia ESMO wskazują, aby u każdego chorego wykonać w 2. i 5. roku obserwacji badania oceniające późne działania niepożądane leczenia (mocznik, kreatynina, frakcje cholesterolu, triglicerydy, glukoza, LH, FSH, testosteron).

Leczenie nawrotów

Nawroty u chorych poddanych aktywnej obserwacji leczy się zgodnie z zasadami obowiązującymi w przypadku leczenia pierwotnego.

Nasieniaki

Jeśli wznowa dotyczy osób z nasieniakiem, poddanych RTH uzupełniającej, CTH jest metodą z wyboru — chorzy otrzymują 3 cykle BEP (4 cykle EP) lub 4 cykle BEP, w zależności od rodzaju nawrotu i kategorii rokowniczej. Jeżeli nawrót dotyczy ograniczonego obszaru i występuje po długim czasie, można rozważyć zastosowanie ponownego napromienienia.

Chorzy otrzymujący uzupełniająco karboplatinę są poddawani leczeniu zgodnie z zasadami obowiązującymi w przypadku postępowania pierwotnego.

Chorzy z progresją, która wystąpiła później niż po 3 miesiącach od zakończenia pierwotnej CTH z zastosowaniem cisplatyny, są leczeni schematami PEI (VIP), TIP lub VeIP. Niezależnie od czasu trwania remisji po pierwotnej CTH, niedopuszczalne jest ponowne stosowanie schematu BEP, ze względu na nieuchronne przekroczenie maksymalnej łącznej dawki bleomycyny i ryzyko wystąpienia poważnych powikłań płucnych.

U chorych z pierwotną lub wtórną opornością na cisplatynę stosuje się schematy zawierające gemcytabinę, paklitaksel lub oksaliplatinę w różnych skojarzeniach. Chemioterapia wysokimi dawkami połączona z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych powinna być stosowana wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Nienasieniaki

Chorzy z progresją, po zastosowaniu CTH z cisplatyną, są leczeni tak jak chorzy na nasieniaki. Zawsze należy rozważyć leczenie operacyjne — o ile to technicznie możliwe, resekowane są zmiany przetrwałe po CTH, nawet w przypadkach bez normalizacji stężenia markerów. Leczenie chirurgiczne można także zastosować w przypadku późnych nawrotów o ograniczonym zakresie.

Schematy CTH najczęściej wykorzystywane w leczeniu nowotworów zarodkowych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Schematy chemioterapii (CTH) najczęściej wykorzystywane w leczeniu nowotworów zarodkowych

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
BEP	Bleomycyna	30 jm. <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	Co 21 dni
	Etopozyd	100 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Cisplatyna	20 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
EP	Etopozyd	100 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	Co 21 dni
	Cisplatyna	20 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
PEI (VIP)	Cisplatyna	20 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	Co 21 dni
	Etopozyd	75 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Ifosfamid	1200 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Uromiteksan	120 mg/m ² <i>i.v.</i> przed ifosfamidem — dzień 1., a następnie wlew ciągły 1200 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
TIP	Paklitaksel	250 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1.	Co 21 dni
	Ifosfamid	1500 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 2., 3., 4. i 5.	
	Uromiteksan	500 mg/m ² <i>i.v.</i> przed każdym podaniem ifosfamidu, a następnie po 4 i 8 godzinach po podaniu — dzień 2., 3., 4. i 5.	
	Cisplatyna	25 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 2., 3., 4. i 5.	
VeIP	Winblastyna	0,11 mg/kg <i>i.v.</i> — dzień 1. i 2.	Co 21 dni
	Ifosfamid	1200 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Uromiteksan	400 mg/m ² <i>i.v.</i> przed podaniem ifosfamidu w dniu 1., a następnie co 8 godzin — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Cisplatyna	20 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
GOP	Gemcytabina	800 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1. i 8.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1.	
	Paklitaksel	80 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1. i 8.	
GO	Gemcytabina	1000 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1. i 8.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1.	
GP	Gemcytabina	1000 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	Co 28 dni
	Paklitaksel	100 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	

Zalecane piśmiennictwo

- Albers P., Albrecht W., Algaba F. i wsp. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2012 (www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/).
- Aparicio J., Germ J.R., García del Muro X. i wsp. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8717–8723.
- Chung P., Warde P. Stage I seminoma: adjuvant treatment is effective but is it necessary? *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 194–196.
- Classen J., Schmidberger H., Meisner C. i wsp. Paraaortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br. J. Cancer* 2004; 90: 2305–2311.
- Classen J., Schmidberger H., Meisner C. i wsp. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1101–1106.
- Fossa S.D., Horwich A., Russel J.M. i wsp. Optimal planning target volume for stage testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1146–1154.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 594–603.
- Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M. i wsp. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1200–1208.
- Krajowa Baza Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl/).
- Krege S., Beyer J., Souchon R. i wsp. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *Eur. Urol.* 2008; 53: 478–496.
- Krege S., Beyer J., Souchon R. i wsp. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur. Urol.* 2008; 53: 497–513.
- Mead G.M., Fossa S.D., Oliver R.T. i wsp. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 241–249.
- NCCN Guidelines Version 1.2012. Testicular cancer. Dostęp *on-line*: 22.01.2013 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf).
- Oliver R.T., Mead G.M., Rustin G.J. i wsp. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 957–962.
- Schmoll H.J., Jordan K., Huddart R. i wsp. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v147–v154.
- Schmoll H.J., Jordan K., Huddart R. i wsp. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v140–v146.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM. Klasyfikacja nowotworów złośliwych (red. wyd. pol. J. Piekarski). Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 195–198.

Rak gruczołu krokowego

Andrzej Borówka, Jacek Fijuth, Piotr Potemski

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w naszym kraju przedstawiono w tabeli 7.

Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestolecu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy (umożliwia to wykrywanie raków bezobjawowych). Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy).

Etiopatogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. roku życia) oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK). Dziedziczny RGK dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej 2 w wieku poniżej 55 lat.

Patomorfologia

Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki. Zwykle powstają w strefie obwodowej stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej, i najczęściej są wielogniskowe. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania

Tabela 7. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania raka gruczołu krokowego w Polsce w 2010 roku

	Liczba	Współczynnik standaryzowany	Częstość
Zachorowania	9273	32,3	13,2%
Zgony	3940	12,4	7,6%

wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zasłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich.

Złośliwość RGK określa się według skali Gleasona (Gl.s., *Gleason score*), która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5, przy czym Gl.s. poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6–7 — umiarkowanej, a powyżej 7 — złośliwości dużej.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. U niektórych chorych występują dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (DRE, *digital rectal examination*). Wartość diagnostyczna badania jest ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, *transrectal ultrasonography*) pozwala uwidocznić granice i strukturę wewnętrzną gruczołu krokowego. Nieprawidłowy wynik TRUS stwierdza się u około 20% chorych na raka stercza.

Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania RGK ma określenie stężenia PSA w surowicy, aczkolwiek marker ten nie jest swoisty dla RGK (jego stężenie wzrasta także w następstwie rozrostu łagodnego oraz zapalenia stercza). Dotychczas nie określono zakresu norm stężenia PSA w surowicy — dawniej uznawano za prawidłowe wartości do 4 ng/ml, niemniej nawet w przypadku niższych wartości ryzyko obecności RGK jest niemałe (tab. 8). W celu zwiększenia swoistości PSA w wykrywaniu RGK u mężczyzn z jego stężeniem nieprzekraczającym 10 ng/ml próbowano wykorzystać wiele obliczeń, w których stężenie PSA odnosi się do całkowitej objętości stercza (PSAD, *PSA density*), objętości strefy przejściowej stercza, wieku badanych, a także stosunek stężenia PSA wolnego do stężenia PSA całkowitego, jednak wobec ograniczonej przydatności tych oznaczeń nie wprowadzono ich do praktyki klinicznej.

Tabela 8. Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego u mężczyzn z nieprawidłowym wynikiem DRE, u których stężenie PSA w surowicy nie przekracza 4 ng/ml (wg EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2011 r.)

Stężenie PSA [ng/ml]	Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego
0–0,5	6,6%
0,6–1,0	10,1%
1,1–2,0	17,0%
2,1–3,0	23,9%
3,1–4,0	26,9%

DRE (*digital rectal examination*) — badanie palcem przez odbytnicę

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie badania histologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytnicznej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS. Wskazania do biopsji obejmują:

- podwyższenie stężenia PSA w surowicy;
- podejrzenie RGK powzięte na podstawie DRE i/lub TRUS.

Jeśli DRE i TRUS nie wykazują zmian ogniskowych, zaleca się wykonanie biopsji wielomiejscowej, przy czym liczbę rdzeni uzależnia się od objętości stercza (Pv): co najmniej 8 (2×4), jeśli Pv wynosi 30–40 ml, lub co najmniej 10 (2×5), gdy Pv jest większa.

Ocena histologiczna rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji określa czynniki rokownicze:

- liczba rdzeni, w których wykryto raka, w stosunku do liczby rdzeni bez raka;
- powierzchnia z utkaniem raka w stosunku do powierzchni bez raka we wszystkich rdzeniach;
- Gł.s.

Ujemny wynik biopsji stercza nie wyklucza obecności raka. Wskazania do powtórzenia biopsji dotyczą mężczyzn, u których po biopsji ujemnej utrzymują się przesłanki sugerujące RGK:

- narastanie lub utrzymywanie się pierwotnie podwyższonego stężenia PSA;
- nieprawidłowy wynik DRE [zwłaszcza jeżeli wynik pierwszej biopsji stanowił o obecności nietypowej proliferacji drobnogruczółowej (ASAP, *atypical small acinar proliferation*)].

Stwierdzenie w pierwszej biopsji nowotworzenia śródnałonkowego dużego stopnia (HGPIIN, *high grade prostatic intraepithelial neoplasia*) nie stanowi o konieczności powtórzenia biopsji, chyba że HGPIIN stwierdzono pierwotnie w wielu rdzeniach tkankowych. Liczba rdzeni tkankowych pobieranych w ramach biopsji ponownej powinna być większa od liczby rdzeni pobranych w ramach pierwszej biopsji. Niekiedy stosuje się tak zwaną biopsję saturation (wysycającą), obejmującą ponad 20 rdzeni tkankowych z obu płatów stercza.

Badania przesiewowe

Przesiewowe badania populacyjne, mające na celu rozpoznanie RGK we wczesnym (klinicznie bezobjawowym) stadium, są oparte na oznaczaniu stężenia PSA w surowicy i wykonywaniu wielomiejscowej biopsji stercza u mężczyzn, u których stężenie PSA jest podwyższone. Ostatecznym celem jest zidentyfikowanie chorych na RGK, u których można zastosować leczenie radykalne i tym samym zmniejszyć umieralność. Należałoby wobec tego objąć badaniami mężczyzn, których czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Jednak dotychczas nie udowodniono, że badania przesiewowe odgrywają oczekiwaną rolę (tj. zmniejszają umieralność) i nie ma uzasadnienia do ich prowadzenia (określanie ich mianem „przesiewowych” może być mylące). Niemniej nie można odmówić okresowego (nie częściej niż co rok) oznaczania stężenia PSA u mężczyzn, którzy rozumieją i świadomie akceptują zalety oraz wady omawianego postępowania. Zasadniczymi wadami badań przesiewowych są: brak potwierdzenia obecności raka wobec ograniczonej czułości biopsji stercza oraz — przede wszystkim — „nadrozpoznowalność” RGK, czyli wykrywanie raków niemających znaczenia klinicznego i niestanowiących uzasadnionego wskazania do leczenia radykalnego.

Ocena zaawansowania

Po rozpoznaniu RGK na podstawie biopsji należy określić stopień zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji TNM (tab. 9, 10). Stopień zaawansowania klinicznego

Tabela 9. Klasyfikacja TNM według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech 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; stanowi ≤ 5% wyciętej tkanki stercza
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi > 5% wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje oba płaty stercza
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu

guza stercza ocenia się na podstawie DRE, wartości stężenia PSA w surowicy, TRUS (w tym trójwymiarowej — 3D-TRUS) oraz komputerowej tomografii (KT) i magnetycznego rezonansu (MR), zwłaszcza z użyciem cewki doodbytniczej (e-MR, *endorectal MR*). Ocena cechy T jest obciążona ryzykiem niedoszacowania.

Tabela 10. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka stercza, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona (Gl.s.)

Grupa	T	N	M	PSA [ng/ml]	Gl.s.
I	1a–c	0	0	< 10	≤ 6
	2a	0	0	< 10	≤ 6
IIA	1a–c	0	0	< 20	7
	1a–c	0	0	≥ 10 i < 20	≤ 6
	2a, b	0	0	< 20	≤ 7
IIB	2c	0	0	Każde	Każdy
	1–2	0	0	≥ 20	Każdy
	1–2	0	0	Każde	≥ 8
III	3a, b	0	0	Każde	Każdy
IV	4	0	0	Każde	Każdy
	Każde	1	0	Każde	Każdy
	Każde	Każde	1	Każde	Każdy

Oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych dokonuje się na podstawie wyniku badań KT lub MR (czułość KT jest nieco większa), których wykonanie jest szczególnie uzasadnione u chorych będących kandydatami do leczenia radykalnego z dużym prawdopodobieństwem obecności przerzutów w węzłach chłonnych (stężenie PSA > 20 ng/ml, cT2a, Gl.s. > 6). Podejrzanie obecności przerzutów w kościach dotyczy chorych z bólem i/lub podwyższeniem aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy (70% chorych z przerzutami kostnymi). Najczulszą metodą wykrywania przerzutów jest scyntygrafia kości, której wykonanie jest wskazane u chorych bezobjawowych, jeśli:

- stężenie PSA wynosi 20 ng/ml lub więcej;
- Gl.s. wynosi 7 lub więcej;
- rak nacieka poza gruczoł krokowy.

Leczenie — ogólne zasady i rokowanie

Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Leczenie napromienianiem — teleterapia i/lub brachyterapia — ma zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+). Wybór metody radykalnej radioterapii (RTH) powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest hormonoterapia (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne

ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej — spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. Hormonoterapia jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 miesięcy) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebienie, czyli kastrację, *castration-resistant*) występuje hormonooporność — wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.

Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć.

Aktywna obserwacja jest proponowana u chorych z najniższym ryzykiem progresji (cT1–2a, PSA < 10 ng/ml, Gl.s. < 7, maksymalnie 2 biopsje pozytywne z zajęciem < 50% preparatu). Co 1–2 lata wykonuje się DRE, oznaczenie PSA i ponowną biopsję, a radykalne leczenie miejscowe jest podejmowane po stwierdzeniu progresji (np. krótki czas do podwojenia stężenia PSA, zwiększenie wskaźnika Gleasona, > 2 biopsje pozytywne lub zajęcie > 50% preparatu).

Leczenie odroczone dotyczy przede wszystkim starszych mężczyzn z licznymi chorobami współwystępującymi, u których leczenie wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań. Postępowanie takie jest możliwe u chorych ze stwierdzoną cechą T1a i przewidywanym czasem przeżycia powyżej 10 lat lub cechą T1a–2b i przewidywanym czasem przeżycia poniżej 10 lat. Chorzy są poddawani tak zwanej ścisłej obserwacji (w przeciwieństwie do obserwacji aktywnej, niezakładającej powtarzania biopsji), a leczenie (zwykle paliatywne — miejscowe lub systemowe) jest podejmowane po stwierdzeniu progresji miejscowej lub uogólnienia się choroby.

W badaniu EURO-CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RGK rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 60,5% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich osiągnęła 76,4%.

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

W tabeli 11 podsumowano zasady leczenia RGK w zależności od stopnia zaawansowania.

Leczenie radykalne Prostatektomia radykalna

Prostatektomia radykalna (głównie laparoskopowa lub „otwarta” z dostępu załonowego, lub, wyjątkowo, kroczonego) polega na całkowitym usunięciu gruczolotu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia

Tabela 11. Podsumowanie ogólnych zasad pierwotnego leczenia raka gruczołu krokowego (na podstawie zaleceń EAU z 2012 r., z modyfikacjami)

TNM	Postępowanie	Uwagi
T1a	Ścisła lub aktywna obserwacja	Postępowanie standardowe w przypadku raka o złośliwości Gl.s. < 7 u chorych niebędących kandydatami do leczenia radykalnego, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi < 10 lat
		Można zastosować u chorych będących kandydatami do leczenia radykalnego, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat — w czasie obserwacji trzeba ponownie ocenić zaawansowanie i złośliwość raka na podstawie kolejnej biopsji rdzeniowej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS
	Prostatektomia radykalna	Można zastosować u młodych chorych, których spodziewane przeżycie naturalne jest długie, zwłaszcza jeśli Gl.s. wynosi ≥ 7
	RTH radykalna	Można zastosować u młodych chorych, których spodziewane przeżycie naturalne jest długie, zwłaszcza jeśli RGK jest źle zróżnicowany — ryzyko powikłań jest zwiększone u chorych poddanych wcześniej przezcewkowej elektroresekcji stercza (TURP), zwłaszcza jeśli wybrano brachyterapię
	HTH	Nie ma zastosowania
T1b–2b	Ścisła lub aktywna obserwacja	Można zastosować, jeśli: cT1c–2a, PSA < 10 ng/ml, biopsja — Gl.s. ≤ 6 , tylko 2 rdzenie tkankowe „dodatnie”, $\leq 50\%$ powierzchni każdego rdzenia dodatniego wykazuje utkanie raka — w czasie obserwacji trzeba ponownie ocenić zaawansowanie i złośliwość raka na podstawie kolejnej biopsji rdzeniowej stercza wykonanej przed kontrolą TRUS
		U chorych, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi < 10 lat
		U chorych, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat, jeśli akceptują informację, że nie ma jeszcze danych dotyczących przeżyć ponad 10-letnich w tej grupie
		U chorych, którzy nie akceptują powikłań związanych z leczeniem
T1a–T2c	Prostatektomia radykalna	Postępowanie standardowe u chorych, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat i którzy akceptują ryzyko wystąpienia powikłań związanych z operacją
	RTH radykalna	Stosuje się u chorych, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat i którzy akceptują ryzyko wystąpienia powikłań związanych z leczeniem, a także u chorych, u których występują przeciwwskazania do prostatektomii radykalnej
		Stosuje się u chorych na raka źle zróżnicowanego, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi 5–10 lat (zaleca się skojarzenie z HTH)
	Brachyterapia	Stosowanie można rozważyć u chorych na raka małego ryzyka, gdy objętość stercza ≤ 50 ml, a nasilenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych nie jest większe od umiarkowanego
	HTH	Stosowana u objawowych chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, którzy wymagają leczenia paliatywnego z powodu dolegliwości
Nie zaleca się stosowania antyandrogenów, gdyż wynik leczenia z ich użyciem jest gorszy od wyniku uzyskiwanego dzięki aktywnemu nadzorowi		
Poprzedzająca i skojarzona z RTH u chorych na raka z dużymi czynnikami ryzyka wpływa na wydłużenie czasu przeżycia		

→

Tabela 11. Podsumowanie ogólnych zasad pierwotnego leczenia raka gruczołu krokowego (na podstawie zaleceń EAU z 2012 r., z modyfikacjami) (cd.)

TNM	Postępowanie	Uwagi
T3–4	Ścisła obserwacja	Można zastosować u bezobjawowych, niekwalifikujących się do leczenia radykalnego chorych na raka dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanego o zaawansowaniu T3, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi < 10 lat
	Prostatektomia radykalna	Można zastosować u wybranych chorych na raka o zaawansowaniu T3a i złośliwości Gl.s. ≤ 8, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat, jeśli stężenie PSA wynosi < 20 ng/ml — chorych trzeba poinformować, że ryzyko stwierdzenia dodatnich marginesów chirurgicznych jest u nich zwiększone oraz że w razie stwierdzenia po operacji niekorzystnych cech patomorfologicznych raka może u nich zaistnieć potrzeba zastosowania RTH adiuwantowej lub ratującej bądź HTH
	RTH	Zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu T3, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi 5–10 lat — zwykle występują wskazania do skojarzenia RTH z HTH
	HTH	Zastosowanie u objawowych chorych, u których stężenie PSA wynosi > 25–50 ng/ml lub czas podwojenia stężenia PSA jest krótki (PSA DT < 12 mies.)
N1 M0	Ścisła obserwacja	Zastosowanie u akceptujących ją bezobjawowych chorych, u których stężenie PSA wynosi < 25–50 ng/ml i czas podwojenia stężenia PSA jest długi (PSA DT > 12 mies.)
	Prostatektomia radykalna	Można rozważyć jako element leczenia z założenia skojarzonego u starannie dobranych chorych, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat
	RTH	Można rozważyć u starannie dobranych chorych, których spodziewane przeżycie naturalne wynosi > 10 lat, jeśli będzie uzupełniona adiuwantową HTH przez 3 lata
	HTH	Standardowe leczenie adiuwantowe po prostatektomii (jeśli zajęte są przynajmniej 2 węzły) lub RTH radykalna W postaci monoterapii zastosowanie jedynie u chorych niebędących kandydatami do prostatektomii lub RTH radykalnej Maksymalna blokada androgenowa nie jest leczeniem standardowym
M1	Ścisła obserwacja	Nie jest postępowaniem standardowym, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań choroby oraz skutkuje gorszym przeżyciem niż HTH zastosowana bezwzględnie
	Prostatektomia radykalna	Brak zastosowania
	RTH	Brak zastosowania jako leczenie radykalne Można rozważyć w skojarzeniu z HTH w celu złagodzenia objawów miejscowych spowodowanych przez guz
	HTH	Jest leczeniem standardowym — u chorych objawowych ma charakter leczenia obowiązującego

TRUS (*transrectal ultrasonography*) — ultrasonografia przezodbytnicza; RTH — radioterapia; HTH — hormonoterapia

naczyń biodrowych wspólnych. Zakres limfadenektomii wykonywanej w ramach prostatektomii radykalnej należy uzależnić od charakterystyki onkologicznej guza — limfadenektomia rozszerzona jest niezbędna w przypadku raka pośredniego lub dużego ryzyka ($T > 2a$, Gl.s. > 6 , PSA > 10 ng/ml) i obejmuje oprócz węzłów zasłonowych oraz biodrowych wewnętrznych także węzły biodrowe wspólne i okolice rozwidlenia aorty. Miarą doraźnej skuteczności onkologicznej radykalnego wycięcia są obniżenie stężenia PSA w surowicy do tak zwanego stężenia nieoznaczalnego oraz stwierdzenie ujemnych marginesów chirurgicznych (nieobecność komórek raka w obrębie brzegów preparatu). Zaleca się barwienie preparatu atramentem w celu oceny marginesów chirurgicznych oraz osobną diagnostykę mikroskopową szczytu stercza. Wykrycie dodatniego marginesu chirurgicznego (zwłaszcza w przypadku charakteru jednoogniskowego) nie jest jednoznaczne z niepowodzeniem leczenia. Jednak stwierdzenie rozległego lub wielogniskowego marginesu dodatniego w przypadku raka o dużej złośliwości stanowi wskazanie do zastosowania uzupełniającej RTH.

Powikłania prostatektomii radykalnej obejmują: zaburzenia wzdodu (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 powikłań można jednak z powodzeniem leczyć.

Techniki minimalnie inwazyjne — HIFU (*high-intensity focused ultrasound*) lub krioterapia — są metodami eksperymentalnymi i powinny być prowadzone w ramach badań klinicznych.

Zasadniczą metodą monitorowania chorych po prostatektomii radykalnej jest oznaczanie stężenia PSA w surowicy. Zaleca się następujący schemat oznaczeń: po 3, 6 i 12 miesiącach od operacji, następnie po 6 miesięcy przez 3 lata i później co 12 miesięcy. Brak zmniejszenia stężenia PSA do wartości poniżej 0,2 ng/ml bezpośrednio po operacji świadczy o niecałkowitym wycięciu guza, pozostawieniu niezmięnionej nowotworowo tkanki stercza, obecności mikroprzerzutów odległych lub zmian nowotworowych w niewyciętych węzłach chłonnych. Stężenie PSA powyżej 0,2 ng/ml w 2 kolejnych oznaczeniach świadczy o nawrocie choroby. Krótki czas podwojenia stężenia PSA ($PSA\ DT \leq 4$ mies.) sugeruje powstanie nawrotu w postaci przerzutów, zaś powolny wzrost stężenia PSA ($PSA\ DT \geq 12$ mies.), występujący po dłuższym czasie po operacji, przemawia za wznową miejscową i nakazuje rozważyć zastosowanie miejscowej RTH. W przypadku uogólnienia choroby standardem pozostaje HTH.

Radioterapia

Radioterapia, wraz z leczeniem chirurgicznym, jest podstawową metodą radykalnej terapii u chorych na zlokalizowanego RGK. Wyniki nowoczesnej RTH i leczenia chirurgicznego, publikowane w referencyjnych pismach medycznych, są równoważne (z zastrzeżeniem dłuższego okresu obserwacji chorych poddanych radykalnej prostatektomii). W zlokalizowanym RGK stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi oraz napromienianie śródtkankowe [przede wszystkim brachyterapię o wysokiej mocy dawki (HDR, *high dose rate*)]. W zależności od stopnia zaawansowania miejscowego i sytuacji klinicznej teleterapia może być stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z brachyterapią HDR.

W ciągu ostatnich 20 lat techniki napromieniania chorych na RGK, zwłaszcza w przypadku teleterapii, uległy znaczącej ewolucji, co umożliwiło stosowanie coraz wyższych dawek promieniowania, przy jednoczesnym zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych. Jest to szczególnie istotne, gdyż RGK wykazuje zależność dawka–efekt, a zwiększenie dawki całkowitej napromieniania o około 10–15 Gy pozwoliło istotnie wydłużyć czas przeżycia bez

progresji biochemicznej. W badaniu klinicznym obejmującym około 300 chorych z zaawansowaniem T1c–T3 wykazano, że podwyższenie dawki całkowitej z 70 do 78 Gy istotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia 8-letniego bez nawrotu „biochemicznego” lub klinicznego (78% wobec 59%), zwłaszcza w grupie chorych z wyjściowym stężeniem PSA co najmniej 10 ng/ml (78% wobec 39%). Z tego względu, aby zapewnić wysoką skuteczność i niską toksyczność leczenia, wskazane jest kierowanie chorych do zakładów dysponujących stosownym oprzyrządowaniem i doświadczeniem w prowadzeniu złożonych technologicznie procedur radioterapeutycznych.

Piętnastoletnie przeżycia ogólne chorych na RGK leczonych radykalnie napromienianiem wynoszą 44–85%, w zależności od stopnia zaawansowania.

Rekomendowaną techniką napromieniania wiązkami zewnętrznymi chorych na RGK jest stosowanie RTH z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*), która umożliwia podanie wysokiej (75–81 Gy) i homogennej dawki na obszar stercza oraz pęcherzyków nasiennych, z jednoczesną ochroną sąsiadujących tkanek zdrowych (odbytnica, pęcherz moczowy, jelito cienkie, głowy kości udowych). Podanie należnej dawki wymaga prowadzenia codziennej kontroli położenia bloku napromienianych tkanek [np. poprzez użycie techniki RTH „kierowanej obrazem” (IGRT, *image guided radiation therapy*)].

Zastosowanie techniki IMRT z opcją IGRT zmniejsza nasilenie wczesnej i późnej reakcji popromiennej w porównaniu z klasyczną metodą planowanej trójwymiarowo RTH konformalnej (3D-CRT). W celu ustalenia strategii leczenia napromienianiem i kojarzenia RTH z HTH zaleca się przypisanie chorego do grupy ryzyka progresji na podstawie łącznej oceny klinicznych czynników ryzyka (zaawansowanie miejscowe — T, maksymalne wyjściowe stężenie PSA i stopień złośliwości histologicznej wyrażony wskaźnikiem Gleasona).

W grupie małego ryzyka progresji raka (T1–T2a, Gl.s. ≤ 6 , stężenie PSA przed leczeniem < 10 ng/ml), zwłaszcza gdy spodziewane przeżycie chorych wynosi co najmniej 10 lat, stosowana jest teleterapia, a w ośrodkach zagranicznych alternatywnie brachyterapia o niskiej mocy dawki (LDR, *low dose rate*). W przypadku teleterapii zalecana dawka całkowita, klasycznie frakcjonowana, wynosi około 75–79 Gy. Kliniczna objętość napromieniana (CTV, *clinical target volume*) obejmuje gruczoł krokowy z podstawą pęcherzyków nasiennych lub, w wybranych przypadkach, z pęcherzykami w całości.

W grupie pośredniego ryzyka progresji (T2b–T2c lub Gl.s. ≤ 7 , lub stężenie PSA 10–20 ng/ml) oraz w grupie dużego ryzyka progresji (T3a lub Gl.s. 8–10, lub stężenie PSA > 20 ng/ml, lub obecność przynajmniej 2 czynników ryzyka z grupy pośredniej) zalecana dawka całkowita, klasycznie frakcjonowana, wynosi około 80–81 Gy. Kliniczna objętość napromieniana obejmuje gruczoł krokowy i pęcherzyki nasienne. U takich chorych możliwe jest kojarzenie teleterapii w dawce 40–50 Gy z brachyterapią HDR, a zsumowana dawka równoważna biologicznie powinna wynosić co najmniej 80 Gy.

W grupie bardzo dużego ryzyka progresji (T3b–T4) możliwe jest zastosowanie teleterapii, a w wyjątkowych przypadkach skojarzonej tele- i brachyterapii według zasad jak w grupie dużego ryzyka. W wybranych przypadkach potwierdzonych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (T1–4 N1) możliwe jest zastosowanie teleradioterapii planowanej indywidualnie. U chorych z grupy pośredniego ryzyka progresji możliwe jest skojarzenie RTH z krótkotrwałą (4–6 mies.) HTH antyandrogenem stosowaną przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia napromienianiem. W grupie dużego i bardzo dużego ryzyka progresji wymagane jest zastosowanie HTH z użyciem analogów LHRH przez okres 2–3 lat. W grupie chorych pośredniego i dużego ryzyka progresji, u których zastosowano całkowitą blokadę androgenową (anty-

androgen w połączeniu z analogiem LHRH) przez 6 miesięcy w skojarzeniu z RTH (70 Gy), uzyskano zmienną poprawę 5-letnich przeżyć całkowitych w porównaniu z samodzielnym napromienianiem (odpowiednio, 88% wobec 78%). U chorych z dużym ryzykiem progresji otrzymujących całkowitą blokadę androgenową przez 3 lata od pierwszego dnia RTH uzyskano zmienną różnicę przeżyć. Odsetek 10-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 58% (u chorych poddanych wyłącznie napromienianiu — 40%).

Rola profilaktycznego (elektywnego) napromieniania niezmiennych węzłów chłonnych miednicy (dawka 45–50 Gy) u chorych na miejscowo zaawansowanego RGK jest nieustalona, ponieważ nie wykazano jednoznacznie jego wpływu na przeżycie.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do RTH u chorych na RGK są: przebyte napromienianie miednicy mniejszej, aktywny, przewlekły stan zapalny odbytnicy, założenie cewnika Foleya na stałe. Do względnych przeciwwskazań należą: bardzo mała pojemność pęcherza moczowego, przewlekła biegunka średniego i dużego stopnia, przeszkoda podpęcherzowa wymagająca założenia odprowadzenia nadłonowego, nieaktywne, przewlekłe zapalenie wrzodzące jelita grubego.

Wczesna reakcja popromienna 3. stopnia, stwarzająca istotne problemy kliniczne (biegunka z domieszką krwi, bolesne parcie na stolec, krwimocz, ból, nietrzymanie moczu), może wystąpić u kilku procent leczonych. Późna reakcja popromienna 3. stopnia (zatrzymanie stolca lub krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej, nasilona mikcja, dysuria, nasilone uogólnione teleangiektazje, hematuria, zmniejszenie objętości pęcherza moczowego < 150 ml) może wystąpić u 0–6% chorych, ale zazwyczaj u nie więcej niż 2%.

Podstawowe metody monitorowania chorych na RGK po radykalnym napromienianiu to oznaczanie stężenia PSA oraz badanie przedmiotowe *per rectum*. Stężenie PSA po RTH ulega powolnemu, systematycznemu obniżaniu, osiągając nadir po około 17–32 miesiącach od zakończenia leczenia. W przypadku podejrzenia miejscowej progresji choroby należy wykonać badanie MR lub USG.

Wznowę biochemiczną — zgodnie z aktualną definicją *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Consensus Panel* — określa się jako wzrost stężenia PSA o co najmniej 2 ng/ml powyżej najniższej wartości osiągniętej po leczeniu radykalnym. Po rozpoznaniu nawrotu biochemicznego należy wykonać badania w kierunku potwierdzenia miejscowej wznowy lub przerzutów odległych oraz rozważyć ratunkową HTH.

W grupie chorych z nawrotem biochemicznym i wznową miejscową można rozważać podjęcie leczenia miejscowego: prostatektomii, brachyterapii lub krioterapii. Wznowa miejscowa po radykalnej RTH stanowi wskazanie do ratującej prostatektomii jedynie w wyselekcjonowanej grupie, ze względu na bardzo duże ryzyko powikłań (nietrzymanie moczu i zaburzenia potencji), a leczenie powinno być prowadzone w doświadczonych ośrodkach.

Napromienianie po radykalnej prostatektomii

Wskazania do uzupełniającego (tzw. wczesnego) napromieniania po radykalnej prostatektomii stanowią:

- stężenie PSA powyżej 0,2 ng/ml po upływie 6 tygodni od zabiegu operacyjnego;
- wykazanie dodatnich marginesów chirurgicznych (zwłaszcza w liczbie > 3 lub na odcinku co najmniej 10 mm);
- zaawansowanie pT3b.

W badaniu *Southwest Oncology Group (SWOG)* z losowym doбором chorych wykazano, że uzupełniająca wczesna RTH wydłuża czas przeżycia ogólnego w stosunku do obserwacji.

W innych badaniach wykazano, że uzupełniająca RTH po prostatektomii w grupie wysokiego ryzyka nawrotu wydłuża czas do wznowy biochemicznej i zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Największą korzyść z zastosowania uzupełniającej RTH odnoszą chorzy, u których pooperacyjne stężenie PSA nie przekroczyło 0,5 ng/ml. Ze względu na podwyższone ryzyko wczesnych i późnych powikłań uzupełniającej RTH po przebytej prostatektomii należy stosować technikę konformalną lub IMRT. Zalecana dawka całkowita wynosi około 66–70 Gy.

Ratunkowe leczenie napromienianiem chorych po radykalnej prostatektomii ma zastosowanie w przypadku nawrotu biochemicznego i wznowy miejscowej.

Leczenie paliatywne

Leczenie hormonalne chorych na raka gruczołu krokowego

Hormonoterapia jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego — przyczynia się do opóźnienia progresji nowotworu, zapobiega ciężkim powikłaniom i skutecznie łagodzi objawy choroby.

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem wykazującym zależność hormonalną, co oznacza, że do jego rozwoju przyczynia się testosteron, a właściwie jego biologicznie aktywny metabolit — dihydrotestosteron (DHT), powstający pod wpływem 5 α -reduktazy. Działanie DHT następuje po jego związaniu się ze swoistymi receptorami androgenowymi w komórkach (ARs, *androgen receptors*). Zniesienie lub ograniczenie dostępu androgenów do gruczołu krokowego — przez ograniczenie ich obecności we krwi i/lub zablokowanie ARs, tak aby nie mogły wiązać DHT i testosteronu — prowadzi do zahamowania wzrostu RGK. Celem HTH jest zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy (ADT, *androgen deprivation therapy*) i/lub zablokowanie ARs. Najważniejszymi rodzajami HTH są:

- ADT mająca na celu wyeliminowanie lub ograniczenie czynności hormonotwórczej (wytwarzanie testosteronu) jąder:
 - wytrzebiecie chirurgiczne (*surgical castration* — orchiektomia obustronna) lub
 - wytrzebiecie farmakologiczne (*medical castration*) przez stosowanie:
 - agonistów/analogów LHRH (m.in. gosereliny, leuproreliny, triptoreliny),
 - antagonisty LHRH — degarelikstu — wykorzystywanego coraz częściej, szczególnie u chorych z zaawansowanym nowotworem, u których konieczne jest uzyskanie szybkiego obniżenia stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego w związku z wysokim ryzykiem istotnych klinicznie powikłań, takich jak nasilony ból kostny lub zastój moczu w górnych drogach moczowych;
- HTH mająca na celu zahamowanie oddziaływania androgenów krążących we krwi na ich receptory znajdujące się w komórkach stercza (w tym — w komórkach RGK), polegająca na stosowaniu antyandrogenów:
 - niesteroidowych (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu),
 - steroidowych (octanu cyproteronu).

Stosowanie całkowitej (maksymalnej) blokady androgenowej (CAB/MAB, *complete/maximum androgen blockade*), polegającej na uzupełnieniu wytrzebiecia (chirurgicznego lub farmakologicznego) leczeniem antyandrogenem niesteroidowym, przynosi niewielką korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie ADT, wydłużając głównie czas do progresji biochemicznej. Maksymalna blokada androgenowa jest

obarczona zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych i pogorszenia jakości życia chorych, jest też bardziej kosztowna niż ADT. Zastosowanie MAB wymaga poprzedzenia użycia analogu LHRH podawaniem samego antyandrogenu przez okres 2 tygodni w celu uniknięcia niekorzystnego zjawiska nasilenia objawów choroby w związku z początkowo agonistycznym działaniem analogów LHRH — z tego względu krótkotrwałe podawanie antyandrogenu jest wskazane także wtedy, gdy stosuje się wyłącznie ADT. Kojarzenie z antyandrogenem nie jest potrzebne, jeżeli stosuje się lek o działaniu antagonistycznym wobec LHRH.

Leczenie podejmowane natychmiast po rozpoznaniu raka gruczołu krokowego i leczenie opóźnione

Pierwotne leczenie hormonalne

Przegląd badań z losowym doбором chorych — *Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACURG I i VACURG II)*, *Medical Research Council (MRC)* oraz *Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) 7887* (wszystkie badania przeprowadzono przed wprowadzeniem oznaczeń PSA do praktyki klinicznej) — wykazał, że wczesna ADT przyczynia się do znamiennego zmniejszenia ryzyka progresji RGK oraz powikłań związanych z chorobą, nie powodując jednak poprawy przeżycia swoistego dla raka i zapewniając tylko względnie małą poprawę przeżycia ogólnego. Stosowanie paliatywnej HTH u chorych na zaawansowanego RGK bez objawów klinicznych nie ma uzasadnienia. W zaleceniach *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, opartych na systematycznym przeglądzie literatury, dotyczących HTH u chorych na nawrotowego lub wykazującego cechy progresji hormonowrażliwego raka z przerzutami, zawarto informację, że obecnie nie można jeszcze określić, kiedy należy rozpocząć HTH w przypadku zaawansowanego raka bezobjawowego — rozstrzygnięcie mogą przynieść wyniki odpowiednio przeprowadzonych badań z losowym doбором chorych. Obecnie wydaje się, że racjonalnym wyborem jest HTH opóźniona, rozpoczęta z chwilą wystąpienia objawów RGK (postępowanie, które nie pogarsza jakości życia chorych). Wystąpienie objawów klinicznych jest natomiast bezwzględny wskazaniem do rozpoczęcia leczenia.

Leczenie hormonalne po leczeniu radykalnym

Wcześniej przyjmowano, że u chorych poddanych prostatektomii radykalnej z cechą N1 należy zastosować HTH bezpośrednio po operacji, jednak przed prawie 10 laty, między innymi na podstawie analizy danych zawartych w amerykańskiej bazie danych *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* oraz wyników badania EORTC 30891, pogląd ten zakwestionowano, ponieważ w wymienionych badaniach dowiedziono, że zastosowanie ADT bezzwłocznie po operacji przynosi tylko nieznaczny korzyść (w porównaniu z leczeniem opóźnionym) pod względem przeżycia ogólnego, bez zwiększenia przeżycia zależnego od raka. Aktualne zalecenia EAU wskazują jednak na zasadność stosowania HTH uzupełniającej w sytuacji zajęcia przynajmniej 3 węzłów chłonnych.

W odniesieniu do chorych poddanych RTH radykalnej z powodu bezobjawowego RGK zaawansowanego miejscowo lub regionalnie udowodniono, że stosowanie HTH w trakcie i/lub bezpośrednio po RTH skutkuje wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji choroby i/lub wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem opóźnionym, wszczętym z chwilą stwierdzenia progresji.

Leczenie przerywane i ciągłe

Długotrwałe stosowanie różnych form HTH nie jest w stanie wyeliminować wszystkich komórek nowotworowych. Wobec tego, po różnie długim czasie (średnio po 24 miesiącach) trwania remisji nowotworu, dochodzi do nawrotu RGK i jego uniezależnienia się od androgenów. Nawrót jest następstwem proliferacji komórek nowotworowych pierwotnie androgenoniezależnych oraz komórek, które rozwinęły cechę androgenoniezależności w trakcie HTH. Wysznięto koncepcję, że przerwanie HTH przed wystąpieniem progresji związanej z proliferacją androgenoniezależnych komórek raka powinno spowodować ponowny rozwój zależności raka od androgenów. Koncepcja ta stanowiła podstawę HTH przerywanej (IAB, *intermittent androgen blockade*). Ponadto IAB stwarza możliwość poprawy jakości życia chorych w okresach przerw w HTH i przyczynia się do zmniejszenia kosztów leczenia.

Dotychczas nie zdefiniowano ostatecznie kryteriów doboru chorych do IAB, która może być rozważana u chorych na RGK miejscowo zaawansowanego lub w stadium nawrotu. Należy jednak wspomnieć, że w badaniu z grupą kontrolną przeprowadzonym wśród ponad 1500 chorych na przerzutowego RGK formalnie nie udało się udowodnić równoważności HTH przerywanej i ciągłej, chociaż różnica w czasie przeżycia całkowitego była bardzo niewielka i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (mediany: 5,1 i 5,8 roku).

Zasady IAB są następujące:

- metoda ma zastosowanie jedynie u chorych, u których wykorzystano wytrzebienie farmakologiczne (MAB lub monoterapia analogiem LHRH);
- stosowanie pierwszej fazy leczenia (indukcyjnej) przez 6–9 miesięcy;
- przerwanie leczenia, jeśli:
 - chory w pełni poinformowany jest zdecydować się do zasad postępowania,
 - nie stwierdza się klinicznej progresji, przy jednoczesnej regresji biochemicznej (wyróżne obniżenie stężenia PSA w surowicy — na podstawie przesłanek empirycznych określone < 4 ng/ml w przypadku raka z przerzutami i na 0,5 ng/ml w przypadku raka nawrotowego);
- prowadzenie — od momentu zaprzestania leczenia — szczególnie dokładnej obserwacji (ocena kliniczna i badanie przedmiotowe z DRE oraz oznaczenie PSA, zawsze w tym samym laboratorium, co 3–6 miesięcy lub częściej w przypadku większego zaawansowania raka);
- ponowne podejmowanie leczenia, jeśli dochodzi do klinicznych objawów progresji lub jeśli stężenie PSA wzrosło do poziomu wyższego niż przed leczeniem (zwykle 4 ng/ml w przypadku RGK bez przerzutów lub 10–15 ng/ml w przypadku RGK z przerzutami);
- prowadzenie wznowionego leczenia, takiego samego jak pierwotnie, przez okres nie krótszy niż 3–6 miesięcy;
- stosowanie zasady podejmowania kolejnych cykli leczenia identycznie do podanych wyżej — IAB stosuje się do momentu wystąpienia cech hormonooporności RGK.

Obecnie metoda IAB nie ma już charakteru leczenia eksperymentalnego i może stanowić alternatywę dla HTH ciągłej (kontrowersje dotyczą jedynie choroby przerzutowej).

Powikłania związane z leczeniem hormonalnym

Zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy powoduje wiele powikłań, takich jak: utrata libido i zaburzenia wzdodu, uderzenia gorąca, powikłania ze strony układu kostnego (zmniejszenie mineralizacji), zespół metaboliczny, powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Niektóre z nich bardzo niekorzystnie wpływają na jakość życia chorych,

zwłaszcza młodych, inne zaś przyczyniają się do zwiększenia ryzyka niekorzystnych następstw zdrowotnych związanych z procesem starzenia. Zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy powoduje między innymi upośledzenie czynności seksualnych, dlatego zwłaszcza wśród młodych chorych, chcących zachować aktywność seksualną, a tym samym względnie dobrą jakość życia, coraz popularniejsza staje się monoterapia antyandrogenem niesteroidowym (np. bikalutamidem), ponieważ pozwala ona na utrzymanie prawidłowego (nawet wyższego) stężenia testosteronu w surowicy.

Radioterapia paliatywna

Paliatywną RTH u chorych na RGK stosuje się najczęściej w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych wywołanych zmianami przerzutowymi w kościach. W zależności od lokalizacji, wielkości i liczby przerzutów oraz ryzyka złamania kompresyjnego, stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopu (stront 89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną CTH. Brachyterapię systemową można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych — samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. W zależności od sytuacji klinicznej, w leczeniu paliatywnym podaje się zróżnicowane dawki: jednorazowo 8 Gy (w przypadku silnych dolegliwości bólowych u chorych w upośledzonym stanie ogólnym) lub 20 Gy w 4–5 frakcjach bądź 30 Gy w 10 frakcjach. W nielicznych ośrodkach stosuje się napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6–8 Gy u chorych z wieloogniskowymi przerzutami objawowymi i krótkim przewidywanym okresem przeżycia.

Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej RTH obserwuje się u około 80–90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK.

U chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop ^{223}Ra [do lutego 2013 r. preparat został zarejestrowany tylko przez *Federal Drug Administration* (FDA)] wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych w porównaniu z placebo.

Chemioterapia paliatywna

Chemioterapia jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie — w trakcie CTH lub HTH z zastosowaniem nowych leków — wcześniej rozpoczętej ablacyjnej HTH analogiem LHRH. Dostępne są 3 leki cytotoksyczne o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel i kabazytaksel. Cele paliatywnej CTH obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).

Mitoksantron w dawce 12 mg/m^2 *i.v.* co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg *p.o.* na stałe był pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia).

Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m^2 *i.v.* łącznie z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg *p.o.* na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych, częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediana: 19 i 16 miesięcy). Leczenie docetakselem jest stosunkowo dobrze tolerowane — gorączka neutropeniczna występuje z częstością około 3%, a małopłytkowość 3. lub 4. stopnia — tylko 1%. Problemem klinicz-

nym może być polineuropatia dotycząca około 30% chorych. Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia opornego na kastrację przerzutowego RGK — o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6–8 cykli co 3 tygodnie.

W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksoidu, kabazytakselu, w dawce 25 mg/m² *i.v.* co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediany: 15 wobec 12 miesięcy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. mniej niż 3 cykle). Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytaksem — około 5% z nich umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytaksem.

Nowe leki o działaniu hormonalnym

Chorzy z opornym na kastrację przerzutowym RGK mogą też odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).

U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetaksalem, abirateron wydłuża w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych (mediany: 15,8 wobec 11,2 miesiąca), zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół problemu istotnego klinicznie. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.

Abirateron był też porównywany z placebo u chorych na bezobjawowego lub skąpoobjawowego, opornego na kastrację, przerzutowego RGK, którzy nie byli wcześniej leczeni docetaksalem, i wpłynął na wydłużenie czasu wolnego od progresji. Mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o 5,2 miesiąca (35,3 wobec 30,1 miesiąca), ale wynik nie osiągnął założonego wstępnie poziomu znamienności. Tolerancja leczenia octanem abirateronu była ogólnie dobra i uzyskano poprawę jakości życia chorych.

Enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetaksalem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediany: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) zarekomendował *European Medicines Agency* rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.

Inne leki

Wyłącznie w Stanach Zjednoczonych jest dostępny sipuleucel-T, będący szczepionką zawierającą aktywowane autologiczne komórki CD54(+). W porównaniu z placebo lek ten podany chorym z opornym na kastrację, bezobjawowym lub skąpoobjawowym, przerzutowym RGK wpłynął na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediany: 25,8 i 21,7 miesiąca).

Zapobieganie powikłaniom kostnym

Kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg *i.v.* co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest poda-

wanie go chorym skutecznie leczonym HTH) opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia zoledronianem występują u 33% chorych wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie bisfosfonianem nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.

Stosowanie kłodronianu lub pamidronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione ze względu na brak działania zmniejszającego ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych.

Denosumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakości życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% wobec 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z placebo nieznacznie opóźnia wystąpienie przerzutów do kości (mediana: 29,5 i 25,2 miesiąca) u chorych na opornego na kastrację RGK bez obecności przerzutów, jednak nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (mediana: 43,9 i 44,8 miesiąca). U około 5% osób leczonych tym lekiem wystąpiła martwica kości szczęki.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Zasady obserwacji i postępowania podano podczas omawiania leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania.

Zalecane piśmiennictwo

- Akaza H., Hinotsu S., Usami M. i wsp.; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009; 115: 3437–3445.
- 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.
- Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. i wsp. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1066–1073.
- de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. i wsp. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1995–2005.
- de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
- Fizazi K., Carducci M., Smith M. i wsp. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. i wsp. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012 (www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/).
- Krajowa Baza Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl/).
- Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L. i wsp. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 67–74.
- Logothetis C.J., Basch E., Molina A. i wsp. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1210–1217.

- Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. i wsp. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1781–1788.
- Michalski J.M., Bae K., Roach M. i wsp. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76: 14–22.
- Nair B., Wilt T., MacDonald R. i wsp. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 1: CD003506.
- NCCN Guidelines Version 1.2013. Prostate cancer. Dostęp on-line: 24.01.2013 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. i wsp. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 138–148.
- Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.
- Samson D.J., Seidenfeld J., Schmitt B. i wsp. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361–376.
- Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. i wsp. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1187–1197.
- Schmitt B., Bennett C.L., Seidenfeld J. i wsp. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: D001526.
- Schmitt B., Wilt T.J., Schellhammer P.F. i wsp. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57: 727–732.
- Smith M.R., Saad F., Coleman R. i wsp. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych (red. wyd. pol. Piekarski J.). Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 191–194.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Paradelo J. i wsp. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J. Urol.* 2009; 181: 956–962.

Rak pęcherza moczowego

Piotr L. Chłosta, Piotr J. Wysocki, Jacek Fijuth

Epidemiologia

W krajach Unii Europejskiej rak pęcherza moczowego (RPM) stanowi około 5% wszystkich nowotworów złośliwych i zajmuje 4. miejsce pod względem częstości występowania u mężczyzn oraz 11. wśród kobiet. Ryzyko rozwoju raka pęcherza poniżej 75. roku życia wynosi około 3% u mężczyzn i około 0,5% u kobiet. Obserwuje się zmniejszenie umieralności z powodu tego nowotworu o 16% u mężczyzn i o 12% u kobiet w ciągu dekady.

W Polsce w 2010 roku zarejestrowano 4919 zachorowań na RPM u mężczyzn i 1377 zachorowań u kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności, odpowiednio, 17,0 oraz 3,5/100 000/rok). W tym samym czasie odnotowano 2470 zgonów u mężczyzn i 641 zgonów wśród kobiet (standaryzowany współczynnik umieralności, odpowiednio, 8,1 oraz 1,3/100 000/rok). Wiek, w którym najczęściej rozpoznaje się RPM u obu płci, zawiera się w przedziale 70–74 lat.

Dane dotyczące stopnia zaawansowania raka pęcherza w momencie rozpoznania w Polsce nie są znane — można jedynie przypuszczać, że radykalnemu leczeniu chirurgicznemu poddawanych jest około 16% chorych.

Etiopatogeneza

Czynniki zawodowe i środowiskowe zwiększające ryzyko zachorowania na RPM przedstawiono w tabelach 12 i 13. Do potwierdzonych nieprawidłowości genetycznych związanych z występowaniem RPM zalicza się między innymi ekspresję protoonkogenów *RAS* i *MYC*, onkogenów związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu i mutacje niektórych genów supresorowych (*RB1*, *TP53*).

Patomorfologia

Najczęstszym typem histologicznym jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u ponad 90% chorych), kolejnymi są rak płaskonabłonkowy i rak gruczolowy. Nierzadko spotyka się nowotwory nabłonkowe pęcherza moczowego o mieszanym utkaniu histologicznym, jak na przykład rak przejściwonabłonkowy z przekształceniem płaskonabłonkowym. Pozostałe typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza (proporcjonalnie do częstości występowania) przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 12. Zawody i związki chemiczne związane z występowaniem raka pęcherza moczowego

Zawody	Związki chemiczne
Robotnicy zakładów tekstylnych	α - i β -naftylamina
Farbiarze	4-aminobifenyl
Robotnicy przemysłu gumowego	Benzydyna
Garbarze	Chlornafazyne
Malarze	4-chloro-0-toluidyna, 0-toluidyna
Kierowcy ciężarówek	4,4'-metyleno-bis-(2-chloroanilina)
Operatorzy wiertarek	Metylenodianilina
Pracownicy przemysłu chemicznego	Barwniki azowe (pochodne benzydyny)
Pracownicy rafinerii	Związki zawierające fenacetynę

Tabela 13. Czynniki sprzyjające zachorowaniu na raka pęcherza moczowego

Palenie tytoniu
Alkoholizm
Przewlekłe drażnienie i stany zapalne (np. wyciężony pęcherz moczowy, uchyłki pęcherza)
Fenacetyna i jej pochodne
Bilharczoza
Endemiczna rodzinna nefropatia bałkańska
Spożywanie wody na obszarach rolniczych, na których używa się dużej ilości pestycydów
Ekspozycja na duże dawki cyklofosfamidu
Stosowanie bisakodylu
Przebyta RTH z powodu raka szyjki macicy lub raka gruczołu krokowego

Tabela 14. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego

Histologiczne typy nowotworów pęcherza moczowego
Rak z nabłonka przejściowego (> 90%)
Rak płaskonabłonkowy (1–7% w Europie i Stanach Zjednoczonych, 75% w Egipcie)
Rak gruczołowy (0,07–1,2%)
Rak niezróżnicowany (1%)
Rak mięsakowaty (<i>carcinosarcoma</i>) (1%)
Rak drobnokomórkowy (1%)
Chłoniaki (< 1%)

Tabela 15. Klasyfikacja nieinwazyjnych nabłonkowych guzów pęcherza moczowego według ISUP

<p>Prawidłowy nabłonek urotelialny W prawidłowym nabłonku urotelialnym mogą się znajdować zmiany wcześniej zdefiniowane jako dysplazja umiarkowanego stopnia</p>
<p>Hiperplazja nabłonka urotelialnego — powierzchniowa (płaska) — brodawkowata</p>
<p>Płaskie zmiany z atypią nabłonka — atypia wtórna, pozapalna — dysplazja — <i>carcinoma in situ</i> (w obrębie tej kategorii mogą się znajdować zmiany wcześniej definiowane jako znacznie nasiloną dysplazja)</p>
<p>Nowotwory brodawkowate — brodawczak — brodawczak odwrócony (<i>inverted papilloma</i>) — brodawczakowaty nowotwór przejściowonabłonkowy z niskim potencjałem złośliwości (<i>PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i>) — rak brodawczakowaty wywodzący się z nabłonka przejściowego o niskim stopniu złośliwości — rak brodawczakowaty wywodzący się z nabłonka przejściowego o wysokim stopniu złośliwości</p>

Złośliwość histologiczną (G, *grade*) nowotworu określa się na podstawie stopnia zróżnicowania komórek guza: GX — nie można określić zróżnicowania; G1 — rak dobrze zróżnicowany; G2 — rak średnio zróżnicowany; G3 — rak mało zróżnicowany; G4 — rak niezróżnicowany (anaplazja bardzo dużego stopnia).

Klasyfikację nabłonkowych nowotworów pęcherza moczowego według *International Society of Urological Pathology* (ISUP) przedstawiono w tabeli 15.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Objawy kliniczne i badanie przedmiotowe

Najczęstszym objawem RPM jest krwiomocz. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwiomoczu i wielkością guza oraz stopniem zaawansowania nowotworu. Krewimocz może mieć postać makroskopowego masywnego krwawienia lub krwinkomoczu wykrytego na podstawie rutynowego laboratoryjnego badania moczu. Krewimocz makroskopowy oraz krwinkomocz, niezależnie od stopnia nasilenia, nakazują przeprowadzenie badań w kierunku raka pęcherza, nawet w przypadkach występowania innych chorób powodujących krwawienie z dróg moczowych. Każdy epizod krwiomoczu lub długotrwałych dolegliwości o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych (gwałtowna potrzeba oddania moczu, częstomocz, zaburzenia mikcji) w przypadku ujemnego wyniku posiewu moczu jest bezwzględny wskazaniem do dalszej diagnostyki.

Każdorazowo zaleca się badanie dwuręczne miednicy z badaniem palcem przez odbytnicę u mężczyzn i przez pochwę u kobiet. Przydatność badania przedmiotowego w rozpoznaniu RPM jest ograniczona, ponieważ u około 85% chorych w chwili rozpoznania rak występuje w postaci zmiany powierzchniowej.

Diagnostyka obrazowa i badania laboratoryjne

U chorego zgłaszającego się z powodu krwiomoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, rentgenografię (RTG) klatki piersiowej oraz ultrasonografię (USG) przezpowłokową (TAUS, *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii.

W urografii guzy znacznych rozmiarów mogą się przejawiać w postaci ubytków wypełnienia pęcherza. W przypadku guzów naciekających można dostrzec brak symetrii zarysów pęcherza w czasie wypełniania. Urografia ma także zastosowanie w wykrywaniu ubytków wypełnienia kielichów nerkowych, miedniczki i moczowodów oraz wodonercza, mogących wskazywać na obecność raka moczowodu lub raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza w miejscu pęcherzowego ujścia moczowodu.

Ultrasonografia ma coraz większe zastosowanie jako wstępna metoda obrazowania układu moczowego; nie wymaga podania środka cieniującego, powodującego niekiedy reakcje alergiczne, a wykorzystanie coraz czulszych przetworników (głowic) pozwala na dokładniejsze obrazowanie górnych dróg moczowych i pęcherza. Zastosowanie TAUS umożliwia wykrycie rozrostowych zmian nerek, rozpoznanie wodonercza i stwierdzenie ubytku wypełnienia wnętrza pęcherza moczowego. Obrazowanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z kontrastem stanowi obowiązkową część procesu diagnostycznego oceny stopnia naciekania raka pęcherza moczowego oraz zajęcia przez nowotwór miednicznych i brzusznych węzłów chłonnych — nieprawidłowości dotyczące tkanek okołopęcherzowych (zmiany zapalne po elektroresekcjach przezcewkowych guza) ograniczają jednak przydatność diagnostyczną KT lub MR i mogą się przyczyniać do przeszacowania stopnia zaawansowania choroby. Scyntyografię kości wykonuje się u chorych z objawami wskazującymi na możliwość wystąpienia przerzutów do kości.

Cytologiczne badanie osadu moczu lub popłuczyn pęcherza jest szczególnie użyteczne w przypadku obecności raka o dużej złośliwości histologicznej lub postaci *in situ*. Próbkę moczu do badania cytologicznego należy pobrać po dobrym nawodnieniu chorego, co sprzyja zwiększeniu liczby komórek nowotworowych w moczu. Nie powinno się badać 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, moczowody, pęcherz moczowy, cewka moczowa), nawet w przypadkach prawidłowych wyników badań obrazowych górnych dróg moczowych i pęcherza. Ujemny wynik badania cytologicznego osadu moczu nie wyklucza możliwości obecności nowotworu o małej złośliwości.

Cystoskopia i elektroresekcja przezcewkowa

Ostateczne rozpoznanie RPM zależy od badania cystoskopowego i oceny patomorfologicznej materiału tkankowego uzyskanego metodą elektroresekcji przezcewkowej TURbt (*transurethral resection of the bladder tumour*). Cystoskopia umożliwia ocenę morfologii nowotworu oraz liczby i umiejscowienia zmian w pęcherzu moczowym. Wymienione cechy oraz ocena złośliwości i głębokości naciekania ściany pęcherza przez nowotwór mają kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia. Nowotwory pęcherza są umiejscowione najczęściej w obrębie ścian bocznych i w okolicy ujść moczowodów. W razie podejrzenia RPM cystoskopię wstępną można wykonać w warunkach ambulatoryjnych i w znieczuleniu miejscowym. Jeśli nowotwór stwierdzono na podstawie badań obrazowych lub wynik badania cytologicznego osadu moczu

jest dodatni, można odstąpić od cystoskopii ambulatoryjnej oraz zakwalifikować chorego do cystoskopii i biopsji lub TURbt w znieczuleniu. Po znieczuleniu chorego należy wykonać badanie dwuręczne w celu stwierdzenia, czy guz pęcherza jest wyczuwalny oraz czy nacieka ścianę miednicy. Badanie dwuręczne można wykonać przed i bezpośrednio po TURbt — stwierdzenie wyczuwalnej masy po TURbt sugeruje, że naciek nowotworowy szerzy się poza obręb ściany pęcherza. Badanie TURbt należy wykonać tak, aby patomorfolog miał możliwość szczegółowej oceny architektониki nowotworu oraz jego stosunku do poszczególnych warstw ściany pęcherza. Badaniu histologicznemu poddaje się osobno materiał uzyskany z elektroresekcji 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 sytuacji braku obecności mięśniówki pęcherza w wycinku(-ach) bezwzględnie należy ponownie pobrać materiał do badania mikroskopowego. Częstość zaniżenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu z powodu braku błony mięśniowej w preparacie pooperacyjnym ocenia się na około 25%. Ponowną TURbt po 2–6 tygodniach od inicjującej zaleca się w przypadkach niedoszczętnego pierwszego zabiegu lub wykrycia na podstawie badania mikroskopowego skrawków pochodzących z pierwszej TURbt nowotworu o wysokim stopniu złośliwości i/lub w stopniu zaawansowania T1. Do oszacowania rozległości procesu nowotworowego zaleca się zarówno biopsję kleszczykową guza, jak i wykonaną metodą TURbt. 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 brodawczakowatego — dostarcza to istotnych informacji o znaczeniu rokowniczym (obecność atypii lub raka *in situ* w wycinkach znacząco zwiększa ryzyko nawrotu i progresji nowotworu). W razie obecności pojedynczego guza brodawczakowatego nie ma wskazań do wielomiejscowej biopsji niezmienionej morfologicznie błony śluzowej pęcherza — jej przydatność prognostyczna jest znikoma oraz stwarza ryzyko wszczepienia komórek nowotworowych w miejsca o naruszonej ciągłości błony śluzowej. Wycinki ze stercowego odcinka cewki moczowej należy pobrać każdorazowo w przypadku Tis (*tumour in situ*) pęcherza, ponieważ często współistnieje on z Tis cewki tylnej. U chorych ze zmianami w pęcherzu podejrzanymi o obecność naciekania (na podstawie cystoskopii i badań obrazowych), którzy wstępnie akceptują radykalne leczenie chirurgiczne, alternatywą TURbt może być przezcewkowa biopsja rdzeniowa (TUcoreBxBT, *transurethral core biopsy of bladder tumour*). Metoda TUcoreBxBT nie ma zastosowania w przypadku wątpliwości na temat stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu oraz u chorych, u których przewiduje się możliwość leczenia napromienianiem po wcześniejszym zmniejszeniu masy nowotworu.

Ocena zaawansowania

U wszystkich chorych wykonuje się następujące badania:

- badanie przedmiotowe (z uwzględnieniem badania palcem przez odbytnicę i badania miednicy);
- USG nerek i pęcherza i/lub urografię;
- cystoskopię ze szczegółowym opisem guza: rozmiaru, umiejscowienia, wyglądu (schemat/rycinę pęcherza należy dołączyć do opisu badania);
- badanie laboratoryjne moczu;
- badanie cytologiczne osadu moczu;

- TURbt połączoną z:
 - biopsją tkanek z dna elektroresekcji,
 - biopsją randomową pęcherza w przypadku dodatniego wyniku badania cytologicznego osadu moczu, guza o znacznych rozmiarach lub zmian niebrodawczakowatych,
 - biopsją sterczowego odcinka cewki moczowej w przypadku Tis pęcherza lub podejrzenia Tis.

U chorych z naciekającym rakiem pęcherza i wskazaniami do leczenia radykalnego zaleca się wykonanie:

- KT lub RTG klatki piersiowej;
- KT lub MR jamy brzusznej/miednicy z kontrastem (stan górnych dróg moczowych);
- urografii w przypadku braku dostępności KT/MR (wówczas należy wykonać dodatkowo USG wątroby);
- scyntygrafii kości, jeśli występują bóle kostne lub zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Obecnie obowiązuje klasyfikacja zaawansowania klinicznego według TNM z 2010 roku (tab. 16). Kategorie zaawansowania patologicznego (pTNM) odpowiadają klasyfikacji klinicznej.

Światowa Organizacja Zdrowia i ISUP ustaliły nową klasyfikację guzów wywodzących się z nabłonka przejściowego pęcherza moczowego — zasadniczą cechą jest odrzucenie pojęć „rak powierzchniowy” oraz „guz naciekający”, związanych z klasyfikacją TNM ($T \leq 1$ wobec $T \geq 2$), i zastąpienie ich bardziej precyzyjnymi określeniami „guz nieinwazyjny” (*non-muscle invasive bladder tumour*) oraz „guz inwazyjny” (*muscle invasive bladder tumour*). Według tej klasyfikacji guzami nieinwazyjnymi są te, które nie naciekają poza blaszkę właściwą (*lamina propria*) leżącą pod nabłonkiem, za guzy inwazyjne zaś uznaje się te, które szerzą się poza nią, a zatem także T1 według klasyfikacji TNM.

Leczenie — ogólne zasady i rokowanie

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+). Podstawowe znaczenie dla ustalenia sposobu leczenia ma określenie, czy rak jest powierzchniowy (SBC, *superficial bladder cancer*), czy naciekający (IBC, *invasive bladder cancer*). Chorzy na SBC kwalifikują się do leczenia zachowawczego, polegającego na wykonaniu TURbt, zaś chorzy na IBC wymagają postępowania radykalnego. Szczególną grupę stanowią chorzy na SBC tak zwanego dużego ryzyka, to znaczy na raka egzofitycznego (T1) lub śródnabłonkowego (CIS, *carcinoma in situ*), zwłaszcza nawracającego, o dużym stopniu złośliwości (G3).

Postępowanie diagnostyczne powinno rozstrzygnąć, jaki jest charakter guza pęcherza: powierzchniowy (Ta–T1), CIS lub naciekający ($> T2$). Postępowanie z chorymi na powierzchniowego i naciekającego raka pęcherza jest diametralnie różne. Kryteriami wyboru metody leczenia są stopień zaawansowania guza (T) i stopień jego złośliwości w kategorii (G):

- zmiany Ta–T1 są guzami powierzchniowymi — terapia jest ukierunkowana na zapobieganie nawrotom i progresji choroby;
- guzy T1 G3 są obciążone dużym ryzykiem progresji — wskazania do wczesnej cystektomii są nadal przedmiotem dyskusji;

Tabela 16. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (7. edycja z 2010 r.)

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płatki”)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T2	Guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza T2a — powierzchownie (do 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza) T2b — głęboko (powyżej 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza)
T3	Guz nacieka tkanki okołopęcherzowe T3a — mikroskopowo T3b — makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka co najmniej jedną z wyszczególnionych okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne T4a — guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę lub pochwę T4b — guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzuszne
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym w miednicy mniejszej (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N2	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N3	Przerzut w węźle chłonnym biodrowym wspólnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych
Stopnie zaawansowania	
Stopień 0a	Ta, N0, M0
Stopień 0is	Tis, N0, M0
Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2a–b, N0, M0
Stopnie zaawansowania	
Stopień III	T3a–b, N0, M0
	T4a, N0, M0
Stopień IV	T4b, N0, M0
	Każde T, N1–3, M0
	Każde T, każde N, M1

- Tis stanowi potencjalne ryzyko choroby o największym stopniu złośliwości, ale u większości chorych można go leczyć metodą dopęcherzowych wlewk (instylacji) BCG — cystektomia jest wskazana w przypadku niepowodzenia po dwóch 6–8-tygodniowych cyklach terapii BCG;
- guzy o zaawansowaniu klinicznym T2 lub wyższym mają charakter naciekający i u większości chorych stanowią wskazanie do leczenia metodą cystektomii radykalnej, terapię oszczędzającą pęcherz można zastosować jedynie u szczególnie dobranych chorych oraz w ramach badań klinicznych;
- zajęcie węzłów chłonnych i obecność przerzutów odległych wymagają leczenia systemowego.

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na raka pęcherza rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 61,2% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 72,4%.

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Guzy Ta–T1

Leczenie raka nieinwazyjnego i w stopniu T1 polega na zastosowaniu TURbt. Każdy chory po tego typu zabiegu 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 tygodni po TURbt).

Czynniki prognostyczne (uszeregowane w kolejności od najważniejszych) to:

- liczba guzów stwierdzonych w chwili rozpoznania SBC;
- częstość nawrotów oraz wznowa w okresie 3 miesięcy od pierwszej TURbt;
- wielkość guza (ryzyko nawrotu guzów o większym rozmiarze jest wyższe);
- zwiększenie stopnia anaplazji w nawrocie (G1 → G2, G2 → G3);
- zwiększenie stopnia zaawansowania w nawrocie (Ta → T1, T1 → T2).

Opracowano dostępne *on-line* (www.eortc.be/tools/bladdercalculator) narzędzie (*electronic bladder calculator*) ułatwiające oszacowanie ryzyka wznowy i progresji u chorych, u których stwierdza się obecność egzofitycznego, powierzchniowego guza z nabłonka przejściowego pęcherza moczowego.

Standardowy nadzór nad chorymi poddanymi TURbt z powodu SBC opiera się na uretrocystoskopii przeprowadzanej co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, następnie co 6 miesięcy w ciągu kolejnych 3–4 lat, a po tym okresie — raz w roku, o ile do tego czasu nie stwierdzono nawrotów raka lub innych cech świadczących o jego progresji. Chorzy z pojedynczym guzem Ta o niskim stopniu złośliwości są odpowiednimi kandydatami do obserwacji według wyżej podanego schematu — ryzyko nawrotu raka jest u nich niskie (10–15%), zwłaszcza w sytuacji nieobecności nawrotu nowotworu ustalonego na podstawie wyników pierwszego kontrolnego badania uretrocystoskopowego. U niektórych chorych, pomimo radykalnej TURbt RPM, dochodzi jednak do nawrotów raka. Ocenia się, że u 30–70% chorych po pierwszej doszczętej elektroresekcji wystąpi nawrót choroby w ciągu 3-letniej obserwacji (u 88% w obserwacji 15-letniej). Do progresji stopnia złośliwości dochodzi u 10–30% chorych — nawrót w postaci nowotworu naciekającego (u 15–18%) skłania do zmiany sposobu leczenia na agresywny (np. radykalne wycięcie pęcherza moczowego). Zarówno częstość nawrotów, jak i możliwość

Tabela 17. Ryzyko nawrotu nowo rozpoznanego nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego

Kategoria ryzyka	Liczba ognisk guza	Wynik pierwszej kontrolnej uretrocystoskopii (po TURbt)	Przeżycie 1-roczone wolne od nawrotu SBC
Niska	Guz pojedynczy	Bez nawrotu	75%
Pośrednia	Guz pojedynczy Guz wieloogniskowy	Nawrót Bez nawrotu	50%
Wysoka	Guz wieloogniskowy	Nawrót	20%

progresji raka stwarzają konieczność ustalenia czynników prognostycznych (np. w celu wyodrębnienia grup chorych o wyższym ryzyku wznowy). Spośród nieinwazyjnych nowotworów i guzów T1 raki *in situ* (CIS) wiążą się z większym ryzykiem niż T1, które z kolei charakteryzują się większym prawdopodobieństwem wznowy niż guzy Ta. Im większa złożoność histologiczna, tym wyższe ryzyko wznowy raka. Zmiana lita cechuje się wyższym ryzykiem wznowy w porównaniu z brodawczakowatą. Zmiana mnoga jest obarczona wyższym ryzykiem nawrotu niż pojedyncza. Guz o większym rozmiarze charakteryzuje się wyższym ryzykiem wznowy w porównaniu z guzem mniejszym (wartość graniczna — ok. 3 cm). Na podstawie tych czynników prognostycznych nieinwazyjnego RPM można zaliczyć do jednej z 3 grup ryzyka:

- nowotwory małego ryzyka (powierzchnowe, Ta, G1, \leq 3 cm);
- nowotwory dużego ryzyka (T1, G3, wieloogniskowe, o dużej częstości nawrotów, CIS);
- nowotwory pośredniego ryzyka (pozostałe powierzchniowe, Ta-1, G1-2, wieloogniskowe, $>$ 3 cm).

Odsetek nawrotów nieinwazyjnego RPM i raka w stopniu T1 na podstawie kategorii ryzyka przedstawiono w tabeli 17.

Jednokrotna instylacja epirubicyny lub mitomycyny wykonana w czasie 6 godzin od TURbt stwarza możliwość zmniejszenia odsetka nawrotu choroby o 50% i jest zalecana u wszystkich chorych na raka nieinwazyjnego, poza tymi, u których podejrzewa się perforację ściany pęcherza moczowego. Pojedyncze nowotwory brodawczakowate Ta-T1 o średnicy poniżej 3 cm nie wymagają stosowania dopęcherzowego leczenia podtrzymującego; częstość nawrotów w tej grupie jest bardzo mała: poniżej 0,2/rok po pojedynczej instylacji chemioterapeutyku bezpośrednio po TURbt.

W przypadku nowotworów o dużym ryzyku progresji zaleca się 3-miesięczne kontynuowanie leczenia po pierwszym — indukującym — cyklu chemioterapii (CTH) dopęcherzowej. Wlewki podaje się co 7 dni, a po 3 miesiącach wykonuje się TURbt. Brak nawrotu pozwala zakończyć leczenie, natomiast progresja jest zwykle wskazaniem do postępowania radykalnego. W przypadku nowotworów z grupy pośredniego ryzyka kontynuacja leczenia podtrzymującego przez ponad 6 miesięcy nie wpływa na zmniejszenie częstości wznów miejscowych, wystąpienie późnych nawrotów i obniżenie ryzyka progresji nowotworu.

W razie nawrotu choroby konieczne jest powtórzenie leczenia dopęcherzowego. W przypadku nowotworów o dużej częstości nawrotów lub w przypadku wznowy wieloogniskowej zaleca się zmianę leczenia dopęcherzowego (terapia BCG zamiast leków cytotoksycznych). Progresja stopnia zaawansowania klinicznego z T1 na nowotwór naciekający błonę mięśniową pęcherza wymaga zmiany strategii postępowania [kwalifikacja do leczenia radykalnego — cystektomia lub radioterapia (RTH)].

Najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami dopęcherzowymi są: mitomycyna, epirubicyna i doksorubicyna. Lek rozpuszcza się w 30–50 ml fizjologicznego roztworu chlorku

sodowego lub w wodzie i pozostawia w pęcherzu przez 1–2 godziny. Zalecane dawki wynoszą: mitomycyna — 20–40 mg, epirubicyna — 50–80 mg, dokсорubicyna — 50 mg. Chorzy powinni się powstrzymać od picia płynów przed podaniem leku w celu utrzymania właściwego stężenia w pęcherzu. Stosowanie któregośkolwiek z wymienionych leków cytotoksycznych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przede wszystkim chemicznego zapalenia pęcherza; nasilenie dolegliwości związanych z tym powikłaniem jest proporcjonalne do stężenia leku i częstości jego podawania. Większość dolegliwości odczuwanych przez chorych ustępuje z chwilą zaprzestania leczenia dopęcherzowego. Znacznego stopnia zmniejszenie pojemności pęcherza dotyczy chorych, u których doszło do ciężkiej postaci chemicznego zapalenia pęcherza. U leczonych mitomycyną mogą się pojawić uczuleniowe 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 raka nieinwazyjnego o dużym ryzyku nawrotu. Do wywołania odpowiedzi immunologicznej konieczne jest dopęcherzowe stosowanie szczepionki BCG przez 6 tygodni, natomiast utrzymanie tej reakcji umożliwiają 3 kolejne cykle terapii. Dawkę BCG można zmniejszyć do 25% w przypadku brodawczakowatych guzów Ta–T1, G1–G2. Najczęstszym działaniem niepożądanym terapii BCG jest podrażnienie pęcherza moczowego wskutek miejscowego działania szczepionki. Niekiedy zdarzają się poważniejsze powikłania, na przykład: objawy grypopodobne, posocznica wywołana przez BCG, zapalenie stercza, jąder i wątroby. Stwierdzenie świeżych ran w pęcherzu moczowym i/lub cewce moczowej bezpośrednio po TURbt oraz krwawienie z dróg moczowych stanowią przeciwwskazania do wykorzystania BCG. Wlewki dopęcherzowe z BCG można zastosować nie wcześniej niż po upływie 14 dni od TURbt. Terapii BCG nie stosuje się u chorych po TURbt guzów małego ryzyka — niebezpieczeństwo wystąpienia powikłań związanych z tym sposobem postępowania przewyższa potencjalne korzyści leczenia.

Odsetek nawrotów RPM po podtrzymującej terapii BCG trwającej ponad 3 lata jest niewielki — wlewki wykonuje się w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu po TURbt. Nie można jeszcze ustalić, czy ten sposób leczenia jest korzystny dla wszystkich chorych na SBC — stanowi metodę z wyboru w przypadku SBC o dużym potencjale nawrotów i wysokim ryzyku progresji. Leczenie dopęcherzowe może się okazać skuteczne w przypadku niepowodzenia terapii BCG i odwrotnie.

Guzy Tis

Leczenie raka pęcherza Tis polega na terapii BCG przez 6 tygodni. Całkowitą remisję stwierdza się u 70% chorych. Jeśli wyniki badania cytologicznego osadu moczu i badania histologicznego, wykonanych po terapii BCG, potwierdzają obecność nowotworu, zastosowanie kolejnego cyklu takiego leczenia może doprowadzić do całkowitej remisji u kolejnych 15% chorych. Zaleca się terapię podtrzymującą w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu. Wskazania do cystektomii i resekcji cewki moczowej występują, jeśli po 2. cyklu terapii BCG nie uzyskuje się wyleczenia lub dochodzi do wczesnego nawrotu guza. Szansę na zachowanie pęcherza moczowego ma 70% chorych.

Guzy T1G3

W przypadku nowotworu w stopniu T1G3 występuje duże ryzyko progresji — część ekspertów uważa, że dla wydłużenia czasu przeżycia wskazane jest wykonanie wczesnej cystektomii. Wydaje się jednak, że konieczność wczesnego wycięcia radykalnego pęcherza w przypadku stwierdzenia cech T1 oraz G3 nie jest zdecydowanie określona i 50% chorych ma szansę zachować pęcherz dzięki dopęcherzowemu leczeniu z zastosowaniem BCG lub CTH. Czynniki wpływającymi na decyzję o podjęciu doszczętniej resekcji są: lity charakter guza, wieloogniskowość, duża częstość nawrotów oraz współistnienie Tis. Radykalne wycięcie pęcherza moczowego należy rozważyć również w przypadku braku odpowiedzi na BCG w mnogich i nawrotowych zmianach nieinwazyjnych o dużym stopniu złośliwości — opóźnienie leczenia radykalnego może wtedy niekorzystnie wpływać na przeżycie.

Rak pęcherza moczowego naciekający mięśnie ściany pęcherza

W większości krajów cystektomia radykalna stanowi metodę referencyjną leczenia naciekającego raka pęcherza. Nadal podstawową metodą jest chirurgia otwarta, ale rośnie znaczenie metod laparoskopowych i robotowych. 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 histologicznego skrawków 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. Limfadenektomia ograniczona polega na wycięciu węzłów chłonnych biodrowych i zaślonowych, a rozszerzona obejmuje: węzły chłonne zaślonowe, biodrowe wewnętrzne, zewnętrzne i wspólne, przedkrzyżowe oraz węzły okolicy rozwidlenia aorty. Podczas radykalnej cystektomii pożądane jest wycięcie przynajmniej 15 węzłów chłonnych, co spełnia kryteria rozszerzonej limfadenektomii. Dostępne są 4 główne sposoby nadpęcherzowego odprowadzenia moczu po radykalnym wycięciu pęcherza: przez izolowany fragment jelita krętego (*ileal conduit* — ureteroileocutaneostomia), szczelny zbiornik jelitowy, zastępczy pęcherz jelitowy lub ureterosigmoideostomia oraz ureterocutaneostomia. Powikłania pooperacyjne należy oceniać według 5-stopniowej klasyfikacji Claviena.

Na wybór metody leczenia mogą wpływać stan ogólny i wiek chorego — do cystektomii kwalifikuje się młodszych chorych, bez chorób współistniejących. Na podstawie badań populacyjnych stwierdzono, że około 40% chorych na naciekającego RPM uznaje się za nieodpowiednich kandydatów do radykalnego wycięcia pęcherza. Uzasadnioną alternatywą w tej grupie chorych może być leczenie chirurgiczne oszczędzające pęcherz, uzupełnione CTH neoadiuwantową lub adiuwantową i/lub napromienianiem.

Zasadniczym wskazaniem do radykalnego wycięcia pęcherza jest rak naciekający błonę mięśniową pęcherza (T2–T4a, N0–NX, M0). Inne wskazania obejmują guzy powierzchniowe dużego ryzyka (T1G3 oraz Tis oporny na terapię BCG) i rozległe zmiany brodawczakowate, których nie można wyleczyć metodami oszczędzającymi pęcherz moczowy. Cystektomia ratująca jest wskazana u chorych, u których leczenie zachowawcze nie jest skuteczne, lub w sytuacjach nawrotu po leczeniu oszczędzającym pęcherz, a także u chorych na nabłonkowe nowotwory złośliwe o charakterze innym niż urotelialny (nowotwory znacznie mniej podatne na CTH i RTH niż rak z nabłonka przejściowego). Częstość zajęcia węzłów chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych zależą od cechy T (tab. 18).

Tabela 18. Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych u chorych na raka pęcherza moczowego w zależności od stopnia miejscowego zaawansowania nowotworu

Guz pierwotny	Częstość występowania przerzutów	
	Do węzłów chłonnych	Odległych
Tis	0%	0%
Ta	6%	1–2%
T1	10%	3–5%
T2	7–30%	10%
T3a	20–26%	10%
T3b	50%	60%
T4	70%	60%

Radioterapia

Samodzielna RTH jest mniej skuteczna od leczenia chirurgicznego i powinna być stosowana wyłącznie u chorych, którzy z powodów medycznych nie mogą być poddani radykalnej cystektomii lub nie akceptują kalectwa związanego z leczeniem operacyjnym. Przeciwwskazaniami do stosowania RTH są: znacznie zmniejszona pojemność pęcherza moczowego i zaburzenia jego czynności oraz wodonercze, nawracające zakażenia dróg moczowych i stany zapalne w obrębie miednicy. Leczenie napromienianiem wiązkami zewnętrznymi jest zazwyczaj dwuetapowe. W pierwszym etapie na obszar całego pęcherza i regionalnych węzłów chłonnych miednicy podaje się około 40–45 Gy, a następnie dawkę podwyższa się do 64–66 Gy na obszar guza z marginesem — chorzy powinni być napromieniani z opróżnionym pęcherzem. W miarę możliwości należy wyłączać jak największą część prawidłowej ściany pęcherza z obszaru wysokiej dawki w celu zmniejszenia ryzyka popromiennego zwłóknienia oraz zmniejszenia objętości narządu. Pięcioletnie przeżycie po samodzielnej RTH zawiera się w dość szerokich przedziałach i wynosi 60–80%, 26–59% i 20–38%, odpowiednio w guzach T1, T2 i T3. Chorzy z guzami T4 rzadko przeżywają 5 lat. Radiochemioterapia (RCTH) polegająca na jednoczesnym podawaniu cisplatyny lub fluorouracylu i mitomycyny wykazuje nieco większą skuteczność w porównaniu z samodzielną RTH pod względem możliwości zmniejszenia ryzyka wznovy (2-letnie przeżycie — 67% wobec 54%, różnica znamienne), jednak bez istotnego wpływu na 5-letnie przeżycie całkowite (48% wobec 35%). Nie stwierdzono przewagi dołączenia poprzedzającej CTH.

U wybranych chorych z naciekającymi guzami T2 i T3a bez wodonercza można rozważyć skojarzone leczenie wielospecjalistyczne z intencją zachowania pęcherza moczowego, określane w literaturze anglojęzycznej jako *tri-modality therapy*. Wieloletnie doświadczenie ośrodków amerykańskich wskazuje, że wielospecjalistyczne postępowanie zachowujące czynność pęcherza moczowego może być u bardzo starannie wyselekcjonowanych chorych równoważne z radykalną cystektomią w odniesieniu do przeżycia ogólnego i przeżycia bez progresji choroby. Trzeba jednak zaznaczyć, że postępowanie prowadzone z intencją zachowania

wania czynności pęcherza moczowego powinno być ograniczone wyłącznie do chorych niekwalifikujących się do cystektomii z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na jej wykonanie.

Warunkiem organizacyjnym przeprowadzenia takiego leczenia jest zorganizowana, dobra współpraca urologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. Chory musi zaakceptować wykonanie cystektomii w przypadku nieuzyskania całkowitej regresji guza w badaniu etapowym w trakcie RTH. W pierwszym etapie przeprowadza się maksymalną przezcewkową resekcję guza. Następnie chory jest poddawany w typowy sposób RTH do dawki 40 Gy w skojarzeniu z 2 cyklami cisplatyny w 1. i 4. tygodniu napromieniania oraz wykonuje się cystoskopię z oceną kliniczną i histopatologiczną odpowiedzi. W przypadku nieobecności przetrwałej choroby (pT0) RTH jest kontynuowana do dawki 65 Gy z podaniem 3. cyklu cisplatyny. Powyższe postępowanie pozwala uzyskać remisję choroby w około 70–80% przypadków w kilkumiesięcznej obserwacji; po 5 latach 80–89% spośród tych chorych pozostaje bez miejscowej wznowy — w wieloletniej obserwacji około 65–75% osób zachowuje czynność narządu. Pięcioletnie przeżycie chorych leczonych w ten sposób wynosi około 45–63%. W przypadku obecności nacieku raka w cystoskopii wykonanej po 4 tygodniach leczenia chorzy są kwalifikowani do radykalnej cystektomii.

Radioterapia uzupełniająca po radykalnej cystektomii

Istnieje niewiele danych uzasadniających stosowanie uzupełniającej RTH po radykalnej cystektomii, ponieważ nie wykazano wpływu takiego postępowania na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (stwierdzono jedynie zmniejszenie ryzyka wznowy). Niemniej uzupełniająca RTH może być rozważana u chorych z cechą pT3–4, zajęciem węzłów chłonnych, resekcją R1 lub nowotworem o dużym stopniu złośliwości (G3). Rekomendowana dawka na obszar łoża pooperacyjnej wynosi około 60 Gy.

Chemioterapia neoadiuwantowa

Pojawia się coraz więcej danych uzasadniających zastosowanie CTH neoadiuwantowej przed cystektomią u chorych na raka pęcherza z cechą cT2 lub cT3. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano korzyść w zakresie czasu przeżycia po zastosowaniu przedoperacyjnej CTH (zwłaszcza u chorych z cechą cT3) — uzyskane wyniki potwierdzono w metaanalizie, w której wykazano znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego od choroby po zastosowaniu przedoperacyjnej CTH. Leczenie neoadiuwantowe RPM jest wskazane przede wszystkim u chorych ze stopniem zaawansowania cT3 w dobrym stanie ogólnym (ECOG \leq 1). Schematy CTH powinny zawierać cisplatynę (GC — gemcytabina i cisplatyna lub M-VAC — metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna; tab. 19) — podaje się na ogół 3 cykle.

Chemioterapia uzupełniająca

Rola CTH uzupełniającej radykalny zabieg operacyjny u chorych na RPM jest niepewna i nie jest ona postępowaniem standardowym (nie wykazano jednoznacznie korzyści). Uważa się jednak, że zastosowanie leczenia uzupełniającego można rozważyć u chorych na raka wywodzącego się z nabłonka przejściowego szerzącego się pozapęcherzowo (\geq pT3), z zajęciem węzłów chłonnych lub z innymi czynnikami ryzyka (np. zajęciem naczyń). Chorzy powinni

Tabela 19. Schematy chemioterapii w raku pęcherza moczowego

Schemat	Lek	Dawka	Rytm
GC	Gemcytabina	1000 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	Co 28 dni
	Cisplatyna	75 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1.	
M-VAC	Metotreksat	30 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 15. i 22.	Co 28 dni
	Winblastyna	3 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 2., 15. i 22.	
	Dokсорubicyna	30 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 2.	
	Cisplatyna	70 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 2.	
GP	Gemcytabina	1000 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	Co 28 dni
	Paklitaksel	200 mg/m ² <i>i.v.</i> — dzień 1.	

Jeśli GFR < 60 ml/min, zamiast cisplatyny można stosować karboplatynę w dawce 4,5 × AUC

otrzywać przynajmniej 3 cykle CTH zawierającej cisplatynę (schematy GC lub M-VAC). Stosowanie CTH uzupełniającej może dotyczyć wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy nie otrzymali leczenia neoadiuwantowego.

Chemioterapia paliatywna

U około połowy chorych na RPM po cystektomii dochodzi do nawrotu choroby. W zdecydowanej większości przypadków nawrót ma charakter przerzutów w odległych narządach, a tylko u około 10–30% stwierdza się izolowaną wznowę miejscową. U chorych z przerzutami odległymi lub nieresekcyjną wznową należy rozważyć zastosowanie systemowej CTH. Dobór schematu leczenia zależy od wielu czynników (przede wszystkim od obecności chorób towarzyszących oraz stanu ogólnego chorych). Długotrwałe przeżycia po zastosowaniu wielolekowej CTH obserwowano jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych (wątroby, płuc), z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej. Wartość CTH jest minimalna, a jej tolerancja bardzo zła u chorych w złym stanie ogólnym z rozsiewem narządowym — u takich osób standardem postępowania jest leczenie objawowe.

Najczęściej stosowanymi schematami CTH w leczeniu RPM są GC oraz M-VAC. W badaniu klinicznym z randomizacją porównano oba schematy u chorych na uogólnionego RPM, wykazując ich porównywalną skuteczność, jednak schemat GC był mniej toksyczny. Schemat GC uważa się obecnie za standard w pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego/uogólnionego RPM. Mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących schemat GC lub M-VAC wynosi 12–30 miesięcy, a długotrwałe przeżycia obserwuje się u około 15% leczonych chorych. Ocena odpowiedzi na terapię jest przeprowadzana po podaniu 2–3 cykli CTH, a leczenie kontynuuje się do 5–6 cykli jedynie u chorych odnoszących korzyść kliniczną przy akceptowalnej toksyczności leczenia.

W przypadku chorych z nieprawidłową czynnością nerek zamiast cisplatyny stosuje się karboplatynę, jednak nie wykazano równoważnej skuteczności obu leków. Część chorych niekwalifikujących się do podania analogu platyny może odnieść korzyść z monoterapii gemcytabiną lub podania schematu zawierającego paklitaksel i gemcytabinę.

Winflunina w drugiej linii leczenia u osób leczonych wcześniej schematami zawierającymi cisplatynę wpływa na marginalne przedłużenie czasu przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, kosztem większej toksyczności.

Chorych na nieoperacyjnego raka z nabłonka przejściowego o lokalizacji pozapęcherzowej (moczowód, miedniczka nerkowa) leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Cystoskopia pozostaje metodą referencyjną kontroli leczenia techniką TURbt, a zastosowanie giętkiego cystoskopu zmniejsza inwazyjność badania — wykonanie cystoskopii po 3 miesiącach jest uzasadnione u wszystkich chorych poddanych TURbt z powodu raka nieinwazyjnego. W przypadku guzów (T1, G2 lub G3) sugeruje się przeprowadzenie w ciągu 3 miesięcy powtórnej elektroresekcji miejsc, w których wcześniej wykonano TURbt — utkanie raka stwierdza się u ponad 1/3 z tych chorych. W przypadku nowotworów o małym ryzyku nawrotu (pojedyncza zmiana, TaG1, średnica < 3 cm), bez nawrotu w ciągu 3 miesięcy od pierwszej TURbt, kontrolną cystoskopię można opóźnić do 9. miesiąca, a następnie wykonywać to badanie w odstępach rocznych. U chorych z nowotworami dużego ryzyka cystoskopię wykonuje się w odstępach 3-miesięcznych podczas pierwszych 2 lat, a później co 4 miesiące w 3. roku obserwacji, co 6 miesięcy w roku 4. i 5., a następnie co roku. Określenie postępowania standardowego u chorych z guzami pośredniego ryzyka jest trudne ze względu na dużą zmienność czynników prognostycznych choroby. Jeśli nastąpi wznowa, schemat kontrolnych badań cystoskopowych wdraża się na nowo. Uzasadnione jest odstąpienie od kontrolnych cystoskopii u chorych z pojedynczym guzem TaG1, jeśli podczas 5-letniej obserwacji nie dochodzi do nawrotu. U pozostałych chorych wskazane jest wykonywanie cystoskopii kontrolnej co roku przez 10 lat, a u chorych z guzami dużego ryzyka — przez całe życie.

Chorzy poddawani RTH z zachowaniem pęcherza wymagają wykonywania kontrolnych cystoskopii co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata obserwacji, a następnie co 6 miesięcy.

Ryzyko progresji choroby u osób poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza zależy ściśle od stopnia zaawansowania patologicznego raka i zwiększa się stopniowo od 5% u chorych z guzami pT1G3 do niemal 100% u chorych z pN2 — największe jest w okresie pierwszych 24 miesięcy po cystektomii, maleje pomiędzy 24. a 36. miesiącem i jest względnie małe po upływie 36 miesięcy. Wizyty kontrolne, podczas których wykonuje się między innymi USG nerek i zbiornika, oznacza stężenia kreatyniny i elektrolitów we krwi, ocenia zasadowicę, przeprowadza się co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat, a później co 6 miesięcy — do 5 lat.

Nawrót w postaci nieinwazyjnego raka po RTH z oszczędzeniem narządu można leczyć TURbt uzupełnioną terapią dopęcherzową. Nawroty w postaci guza naciekającego wymagają wykonania cystektomii. Wznowy nieoperacyjne lub z przerzutami odległymi są leczone systemowo.

Zalecane piśmiennictwo

- Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. i wsp. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* 2008; 54: 303–314.
- Bellmunt J., Orsola A., Maldonado X. i wsp. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v134–v136.
- Calabro F., Sternberg C.N. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 2009; 55: 348–358.

- Chłosta P. Powierzchnowy rak pęcherza moczowego: charakterystyka biologiczna, znaczenie cytologii osadu moczu i testów diagnostycznych. W: Borówka A. (red.). Wykłady z urologii. Tom 3. PTU, Warszawa 2005: 143–165.
- Dalbagni G., Genega E., Hashibe M. i wsp. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J. Urol.* 2001; 165: 1111–1116.
- Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U. i wsp. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur. Urol.* 2012; 61: 705–711.
- Ferlay J., Autier P., Boniol M. i wsp. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 581–592.
- Ferlay J., Randi G., Bosetti C. i wsp. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *B.J.U. Int.* 2008; 101: 11–19.
- Gospodarowicz M.K., Blandy J.P. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. W: Vogelzang N.J., Scardino P.T., Shipley W.U., Coffey D.S. (red.). *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* Lippincott Williams and Wilkins 2000.
- James N.D., Hussain S.A., Hall E. i wsp. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1477–1488.
- Krajowa Baza Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl/).
- Lukka H. In favour of bladder preservation using combined modality treatment. *Can. Urol. Assoc. J.* 2009; 3: 412–415.
- Messing E.M. Urothelial tumors of the bladder. W: Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C. i wsp. (red.). *Campbell-Walsh Urology.* Wyd. 9. Saunders-Elsevier, Philadelphia 2007: 2407–2447.
- NCCN Guidelines Version 1.2013. Bladder cancer. Dostęp on-line: 11.02.2013 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf).
- Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
- Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S. i wsp. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3576–3583.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych (red. wyd. pol. Piekarski J.). Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 205–207.
- Stein J.P., 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.
- Stenzl A., Witjes J.A., Comperat E. i wsp. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-Invasive and Metastatic. European Association of Urology 2012 (www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/).

Rak nerki

Andrzej Stelmach, Piotr J. Wysocki, Jacek Fijuth, Piotr Potemski

Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy (RNK) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RNK zarówno na świecie, jak i w Europie, co może częściowo wynikać z coraz większego rozpowszechnienia badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn i zwiększenia liczby przypadkowo wykrywanych zmian. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce odnotowano 4644 nowe zachorowania (2736 u mężczyzn i 1908 u kobiet) i 2528 zgonów (odpowiednio, 1574 i 954) spowodowanych RNK — standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,0 u mężczyzn i 5,4/100 000/rok u kobiet, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,4 i 2,1.

Etiopatogeneza

Przeważającą większość RNK stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RNK). Najważniejszymi czynnikami etiopatogenetycznymi związanymi z trybem życia są palenie tytoniu, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Przynajmniej połowa sporadycznych raków jasnokomórkowych wykazuje inaktywację supresorowego genu *VHL* (von Hippel-Lindau), co stymuluje procesy angiogenezy.

Patomorfologia

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków);
- typ brodawkowaty (10–15% przypadków);
- typ chromofobny (4–5% przypadków).

Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RNK obejmują raka z kanalików zbior-

czych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RNK.

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman (stopnie G1–4).

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (KT) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadą — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów.

Ocena zaawansowania

Rutynowo wykonywane badania laboratoryjne obejmują u chorych z rozsiewem między innymi oznaczenie stężenia wapnia (także określenie tzw. skorygowanego stężenia wapnia) i albumin. U wszystkich chorych należy wykonać badanie KT lub magnetycznego rezonansu (MR) jamy brzusznej i miednicy oraz rentgenografię (RTG) klatki piersiowej. Według wskazań klinicznych wykonuje się: scyntyografię kości, MR lub KT głowy i KT klatki piersiowej. Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RNK dokonuje się według systemu TNM (tab. 20, 21).

Leczenie — ogólne zasady i rokowanie

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RNK. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.

Na rokowanie u chorych na RNK wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhidraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, *hypoxia inducible factor*) — nie mają na razie znaczenia praktycznego].

W praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie rutynowo wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera) dla chorych poddawanych immunoterapii interferonem, który uwzględnia 5 czynników klinicznych:

Tabela 20. Definicje TNM w raku nerkowokomórkowym (7. edycja z 2010 r.)

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węzle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky’ego;
 - stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej $1,5 \times$ górnej granicy normy;
 - niedokrwistość;
 - skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
 - czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy.
- Skorygowane stężenie wapnia oblicza się według wzoru:
Skorygowane stężenie Ca = całkowite stężenie Ca – $0,707 \times$ (stężenie albumin – 3,4)
W tabeli 22 przedstawiono kategorie prognostyczne według MSKCC.

Tabela 21. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego (7. edycja z 2010 r.)

Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0 T1–3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0
	Każde T, N2, M0
	Każde T, każde N, M1

Tabela 22. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1–2	62	5	14
Niekorzystna	3–5	20	2,5	5

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RNK rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RNK rozpoznanego w latach 2001–2002 wyniósł: I — 80,9%; II — 73,7%; III — 53,3%; IV — 8,2%.

Leczenie — szczegółowe zasady

Leczenie chirurgiczne

Resekcja nerkooszczędzająca (nefrektomia częściowa) wykonywana metodą otwartą lub laparoskopowo w raku ograniczonym do narządu (IA i IB, zwłaszcza w jedynej nerce) wiąże się z rokowaniem porównywalnym z nefrektomią. U chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem lub z niekorzystnym umiejscowieniem guza (np. centralnym) oraz w przypadku guzów większych (stopnie zaawansowania II i III) nie można zastosować leczenia oszczędzającego i wykonuje się nefrektomię. Nie zaleca się adrenalectomii, gdy stopniowanie przedoperacyjne (KT, MR) uwidocznilo prawidłowe nadnercze, śródoperacyjnie nie stwierdza się guzków nadnercza podejrzanych o przerzuty oraz nie ma cech naciekania nadnercza przez ciągłość. Rozszerzona lub radykalna limfadenektomia nie poprawia przeżycia chorych poddanych nefrektomii i dla celów stopniowania może być ograniczona do okolicy wnęki. U chorych z węzłami chłonnymi wyczuwalnymi palpacyjnie lub powiększonymi w badaniu KT należy wykonać limfadenektomię zmienionych węzłów w celu uzyskania pełnych danych do oceny stopnia zaawansowania. Nie stwierdzono korzyści z embolizacji guza wykonanej przed rutynową nefrektomią.

U chorych, których stan zdrowia nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, lub w przypadku braku możliwości wycięcia guza embolizacja pozwala na złagodzenie obja-

wów (krwiomoczu lub bólu). Sugerowaną alternatywą dla leczenia operacyjnego RNK u chorych obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym lub z krótkim przewidywanym czasem przeżycia są techniki przezskórne z kontrolą radiologiczną oraz techniki minimalnie inwazyjne, na przykład przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*), krioablacja, ablacja z wykorzystaniem mikrofal, lasera czy ablacja zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (HIFU, *high-intensity focused ultrasound*). Chorzy z małymi guzami mogą być poddani aktywnej obserwacji, a leczenie miejscowe podejmuje się w przypadku progresji.

Dotychczas nie wykazano skuteczności żadnego rodzaju systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na raka nerkowokomórkowego.

Leczenie operacyjne w uogólnionym raku nerki (nefrektomia)

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znaczenie wyłącznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego. W 2 prospektywnych badaniach wykazano, że chorzy na zaawansowanego RNK, u których przed rozpoczęciem leczenia interferonem wykonano nefrektomię, cechowali się znamienne dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Zabieg ten jest więc wskazany w nowotworze uogólnionym u chorych w dobrym stanie sprawności, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. U chorych z pojedynczymi i możliwymi do wycięcia przerzutami zawsze należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. Takie postępowanie może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania.

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe RNK można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowo jest także immunoterapia interferonem α . Klasyczna CTH jest nieskuteczna (z wyjątkiem raka z kanalików zbiorczych lub RNK z różnicowaniem mięsakowatym, w którym sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny).

Immunoterapia

Immunoterapia cytokinami przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego zaawansowanego RNK — mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddawanych immunoterapii była o niespełna 4 miesiące większa w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano leczenia cytokinami. Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii, ponieważ wzrost i progresja RNK są uzależnione od immunosupresji systemowej indukowanej czynnikami wytwarzanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc — istotnie wydłuża czas przeżycia i u części z nich pozwala na uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji.

Leki ukierunkowane molekularnie

W leczeniu systemowym RNK dostępne są 3 grupy leków — inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib,

aktywności), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, everolimus) oraz przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).

Pierwsza linia leczenia — chorzy o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC

Można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu. Bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią.

Sunitynib porównano z interferonem α w badaniu III fazy, w grupie 750 chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego, którzy w większości byli wcześniej poddani nefrektomii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był istotnie większy w grupie chorych otrzymujących sunitynib (47% wobec 12%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znamiennej większa w przypadku sunitynibu (11 wobec 5 miesięcy), co odpowiadało zmniejszeniu względnego ryzyka wystąpienia progresji o 58%. Znamienne przewagę sunitynibu stwierdzono również pod względem wskaźników jakości życia. Analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitynibem w porównaniu z interferonem α (odpowiednio, 26 i 22 miesięcy), która osiągnęła poziom znamienności po przeprowadzeniu analizy uwzględniającej kilka czynników stratyfikacyjnych.

Pazopanib porównano z placebo u 233 chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego (u niemal 90% wcześniej wykonano nefrektomię). Lek ten znamiennej wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (11 wobec 3 miesięcy) i zmniejszył względne ryzyko progresji o 60%. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w grupie wcześniej nieleczonych chorych był istotnie większy w grupie chorych leczonych pazopanibem (32% wobec 4%). Nie stwierdzono różnicy w czasie przeżycia całkowitego, ale badanie zakładało zastosowanie leku aktywnego u chorych z progresją w trakcie przyjmowania placebo. Wskaźniki jakości życia chorych leczonych pazopanibem nie różniły się istotnie od wskaźników w grupie otrzymujących placebo.

W 2012 roku przedstawiono wyniki badania klinicznego III fazy, które bezpośrednio porównało sunitynib i pazopanib w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RNK. Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy oboma lekami — mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosły 9,5 wobec 8,4 miesiąca, a czasy przeżycia całkowitego (dane wstępne) 29,3 wobec 28,4 miesiąca, odpowiednio dla sunitynibu i pazopanibu. Zaobserwowano nieco wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych u chorych otrzymujących pazopanib (31% wobec 25%). Wydaje się również, że pazopanib korzystniej wpływa na jakość życia leczonych chorych w porównaniu z sunitynibem.

Działania niepożądane inhibitorów kinaz tyrozynowych obejmują między innymi: biegunkę, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy, uszkodzenie wątroby.

Pierwsza linia leczenia — chorzy o niekorzystnym rokowaniu według MSKCC

Temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania — w badaniu III fazy znamiennej wydłużył czas przeżycia całkowitego (11 wobec 7 miesięcy) w porównaniu z interferonem. Skuteczność temsyrolimusu nie była uzależniona od wcześniejszej nefrektomii. Analizy retrospektywne wskazują, że korzyści z zastosowania leku obserwuje się przede wszystkim u chorych z podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej lub z innym niż jasnokomórkowy typem histologicznym raka.

Druga linia leczenia raka jasnokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii

Obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RNK po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib.

Sorafenib w badaniu III fazy obejmującym około 900 chorych znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (5,5 wobec 2,8 miesiąca) z redukcją względnego ryzyka progresji o 56% oraz zwiększył odsetek obiektywnych odpowiedzi (10% wobec 2%) w porównaniu z placebo. W analizie zaplanowanej w protokole badania, wyłączającej chorych z ramienia placebo, którzy po progresji otrzymali badany lek, wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych sorafenibem. Jakość życia chorych otrzymujących sorafenib i placebo była porównywalna, ale działania niepożądane były częstsze u osób otrzymujących sorafenib.

W badaniu III fazy około 200 chorych otrzymywało pazopanib lub placebo w ramach drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytokinami. Pazopanib istotnie wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji choroby (7 wobec 4 miesiące) z redukcją względnego ryzyka progresji o 46%. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych w populacji chorych otrzymujących wcześniej cytokiny również był znamienne większy (29% wobec 3%). Podobnie jak w populacji chorych leczonych pazopanibem w pierwszej linii, parametry jakości życia nie różniły się istotnie pomiędzy obydwojma ramionami badania.

Aksytynib porównano w badaniu klinicznym III fazy z sorafenibem w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego RNK. Aksytynib znamienne zwiększył medianę czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z sorafenibem, zarówno w populacji ogólnej (6,7 wobec 4,7 miesiąca), jak i w podgrupach chorych otrzymujących wcześniej sunitynib (4,8 wobec 3,4 miesiąca) lub interferon (12,1 wobec 6,5 miesiąca). Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był znamienne wyższy w ramieniu otrzymującym aksytynib (19% wobec 9%). Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych był 2-krotnie wyższy w przypadku sorafenibu (8% wobec 4%). Czas do pogorszenia jakości życia w ramieniu leczonym aksytynibem był znamienne dłuższy. Mediany czasu przeżycia całkowitego nie różniły się znamienne (aksytynib i sorafenib — odpowiednio — 20,1 i 19,2 miesiąca).

Leczenie po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych

W badaniu III fazy, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego (badanie zakładało podanie leku aktywnego po progresji w trakcie przyjmowania placebo). Stosowanie leku wiązało się z działaniami niepożądanymi (do najczęstszych należały: zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wysypka i zmęczenie), ale nie wykazano istotnych różnic pod względem parametrów jakości życia chorych. Drugim, poza ewerolimusem, lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib (patrz wyżej).

Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.

Podsumowanie możliwości leczenia systemowego chorych na RNK przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Możliwości terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK)

Linia leczenia	Grupa chorych	Leki
Pierwsza	Rokowanie korzystne i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	Interferon α -2a
	Rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii	Sunitynib, pazopanib
	Rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RNK	Temsylolimus
Druga lub trzecia	Po cytokinach	Aksytynib, sorafenib, pazopanib
	Po inhibitorach kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii)	Ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie)

Dawkowanie leków: interferon α -2a — 9 mln j. s.c. 3 x w tygodniu; sunitynib — 50 mg p.o. dziennie przez 4 tygodnie — co 6 tygodni; sorafenib — 400 mg p.o. 2 x dziennie; pazopanib — 800 mg p.o. raz na dobę; ewerolimus — 10 mg p.o. raz na dobę; temsylolimus — 25 mg i.v. co tydzień

Radioterapia

Nie wykazano wpływu pooperacyjnej RTH na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu u chorych po nefrektomii — przeprowadzona metaanaliza (7 badań z randomizacją) wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej jedynie u chorych obciążonych jej wysokim ryzykiem. Dlatego uzupełniającej RTH po radykalnych zabiegach z powodu RNK nie można uznać za element standardowej praktyki klinicznej.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie ma danych wskazujących na to, że odbywanie regularnych wizyt kontrolnych przez chorych radykalnie leczonych z powodu RNK wpływa na poprawę rokowania. Monitorowanie chorego po leczeniu pozwala jednak na identyfikację powikłań pooperacyjnych, ocenę czynności nerek, rozpoznanie miejscowego nawrotu po częściowej nefrektomii lub leczeniu ablacyjnym, obecności nowotworu w drugiej nerce oraz przerzutów — zwykle wizyty kontrolne odbywają się co 6 miesięcy, a badania obrazowe zleca się w przypadku wskazań klinicznych. Powtarzane oznaczenia frakcji filtracyjnej są zalecane w przypadku upośledzenia funkcji nerek przed operacją lub jej pogorszenia po zabiegu.

U chorych z nawrotem miejscowym, który występuje rzadko (ok. 3%), najefektywniejszą metodą leczenia jest zabieg operacyjny. U chorych, których nie można poddać operacji, podejmuje się próbę zastosowania paliatywnego leczenia systemowego.

Zalecane piśmiennictwo

- AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition. Springer-Verlag, Chicago 2010: 547–560.
 Coppin C., Proszolt R., Awa A. i wsp. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Sys. Rev. 2005; 1: CD001425.
 Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.

- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approach in renal cell global trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.
- Krajowa Baza Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl/).
- Ljungberg A., Cowan N., Hanbury D.C. i wsp. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2012 (www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/).
- Motzer R.J., Bacik J., Morphy B.A. i wsp. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 289–296.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256–4265.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3584–3590.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
- MRC Collaborators. Interferon-alpha and survivals in metastatic renal cell carcinoma; early results of randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–1939.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5422–5428.
- Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych (red. wyd. pol. Piekarski J.). Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 199–201.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. i wsp. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1061–1068.
- Tunio M.A., Hashmi A., Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1839–1845.

Rak prącia

Tomasz Demkow, Piotr J. Wysocki

Epidemiologia

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. W Polsce w 2010 roku zarejestrowano 232 nowe zachorowania, a z powodu raka prącia zmarło 89 mężczyzn. Nowotwór ten najczęściej występuje po 60. roku życia, chociaż opisano liczne przypadki chorych w znacznie młodszym wieku. Większość nieleczonych mężczyzn umiera w okresie 2 lat.

Etiopatogeneza

Powszechnie uważa się, że częstość zachorowań na płaskonabłonkowego raka prącia wiąże się z higieną i zwyczajami kulturalnymi oraz religijnymi. Obrzezanie wykonane w dzieciństwie znacznie zmniejsza ryzyko tego nowotworu. U prawie 50% mężczyzn z rozpoznaniem rakiem prącia występuje stulejka. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia raka prącia należą: zakażenie wirusami (głównie HPV-16 lub HIV), palenie tytoniu oraz mnogość partnerek seksualnych.

Patomorfologia

Ponad 95% nowotworów prącia stanowi rak płaskonabłonkowy (głównie wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadko występują rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia. Stanami znacznie zwiększonego ryzyka zachorowania są przede wszystkim rogowacenie czerwone (*erythroplasia Queyrat*) i choroba Bowena, a w mniejszym stopniu grudkowatość bowenoidalna (*Bowenoid papulosis*) i *balanitis xerotica obliterans*. Rak prącia jest zlokalizowany u 48% chorych na żołądź, u 21% na napletku, u 15% jednocześnie na żołądź, napletku i w rowku założnym, a u powyżej 2% mężczyzn na trzonie prącia.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Rak prącia w początkowym okresie nie powoduje żadnych dolegliwości. Chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza, gdy wystąpią objawy miejscowe (pieczenie w cewce, trudności w oddawaniu moczu lub okresowe krwawienie z rozpadającego się guza). Charakterystyczne dla raka prącia jest stopniowe zajmowanie poszczególnych stacji węzłów chłonnych (pachwinowe powierzchowne i głębokie, położone w miednicy, otaczające naczynia biodrowe, żyłę główną dolną i aortę). Przerzuty odległe (do płuc, wątroby, kości, mózgu) występują rzadko.

Ocena zaawansowania

Wszystkich chorych z podejrzeniem raka prącia powinno się poddać szczegółowym badaniom. W badaniu przedmiotowym należy dokładnie ocenić zmianę pierwotną (średnica, umiejscowienie, liczba guzów, naciekanie ciał jamistych/ciała gąbczastego, stosunek do narządów sąsiednich) oraz ujście zewnętrzne cewki. Istotne jest również badanie przedmiotowe węzłów chłonnych pachwinowych — wyczuwa się je u około 60% chorych na raka prącia. W grupie tej u 17–45% mężczyzn w usuniętych węzłach chłonnych stwierdza się komórki nowotworowe, u pozostałych przyczyną powiększenia węzłów chłonnych jest stan zapalny. U około 20% mężczyzn, u których w badaniu przedmiotowym nie wyczuwa się powiększonych węzłów okolicy pachwinowej, badanie mikroskopowe ujawnia obecność komórek nowotworowych (mikroprzerzuty).

Do badań dodatkowych wykonywanych u chorych na raka prącia należą:

- badanie magnetycznego rezonansu (MR)/komputerowej tomografii (KT) miednicy, jamy brzusznej;
- ultrasonografia (USG) węzłów pachwinowych;
- rentgenografia (RTG) klatki piersiowej;
- biopsja węzła wartowniczego;
- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) pod kontrolą USG.

Żadne z obrazowych badań dodatkowych nie wykrywa mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Warunkiem rozpoczęcia leczenia chorych na raka prącia jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytologicznym (BAC, wymaz szczoteczkowy) lub histologicznym.

Klasyfikację TNM przedstawiono w tabelach 24 i 25.

Leczenie — ogólne zasady i rokowanie

Chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych jest nadal podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka prącia. Polega ono na usunięciu guza pierwotnego i — ewentualnie (w przypadku obecności wskazań klinicznych) — regionalnych węzłów chłonnych.

Czynnikami decydującymi o rokowaniu są: stopień zaawansowania patologicznego (w tym obecność i liczba przerzutów w węzłach chłonnych), przekraczanie torebki węzła przez przerzut, stopień złośliwości histologicznej guza, obecność czopów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych i krwionośnych.

W tabeli 26 przedstawiono podgrupy rokownicze u chorych bez przerzutów odległych.

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu proponuje się następujące postępowanie:

- Tis, Ta, T1a — laseroterapia (laser CO₂, Nd-YAG); wycięcie miejscowe z doraźną oceną radykalności zabiegu; częściowa lub całkowita resekcja żołądki, zależnie od lokalizacji i rozmiaru guza; brachyterapia; częściowa amputacja prącia (gdy chory nie akceptuje regularnych i częstych kontroli);

Tabela 24. Klasyfikacja kliniczna TNM raka prącia (7. edycja z 2010 r.)

TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ</i>)
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowaty (<i>carcinoma verrucosum</i>)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T1a	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, bez naciekania naczyń limfatycznych, stopień złośliwości guza ocenia się na G1 lub G2
T1b	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, nacieka naczynia limfatyczne lub stopień złośliwości guza ocenia się na G3 lub G4
T2	Guz nacieka ciało gąbczaste lub jamiste
T3	Guz nacieka cewkę moczową
T4	Guz nacieka struktury sąsiednie
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Wyczuwalny palpacyjnie, ruchomy węzeł chłonny pachwinowy po jednej stronie
N2	Wyczuwalne palpacyjnie, ruchome mnogie lub obustronne węzły chłonne pachwinowe
N3	Nieruchomy węzeł chłonny pachwinowy albo powiększone węzły chłonne miednicy po jednej lub obu stronach
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne są przerzuty odległe

Tabela 25. Klasyfikacja patologiczna TNM raka prącia (7. edycja z 2010 r.)

pNX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
pN0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1	Przerzut w pojedynczym węźle pachwinowym
N2	Przerzuty w licznych lub obustronnych węzłach chłonnych pachwinowych
N3	Przerzut lub przerzuty w węzłach chłonnych miednicy po jednej lub obu stronach albo naciekanie przerzutu poza torebkę węzła
GX	Nie można ocenić stopnia zróżnicowania nowotworu
G1	Dobrze zróżnicowany rak
G2	Średnio zróżnicowany rak
G3–4	Źle zróżnicowany lub niezróżnicowany rak

Wszystkie kategorie patologiczne (pT) i (pM) wiążą się z klinicznymi (cT) i (cM). Kategorię pN ocenia się na podstawie biopsji lub chirurgicznego wycięcia węzłów

Tabela 26. Grupy rokownicze w raku prącia bez przerzutów odległych

Ryzyko wznowy/ /progresji	Cechy T i G	Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych
Małe	pTis, pTa G1–2, pT1 G1	0–15%
Pośrednie	pT1 G2	36–50%
Duże	pT2–4, G3	80%

- T1b — wycięcie żołędzi bez amputacji lub z amputacją szczytu ciał jamistych i rekonstrukcją;
- T2 — częściowa lub całkowita amputacja prącia (po częściowej amputacji pozostawiona proksymalna część prącia powinna być na tyle długa, aby chory mógł swobodnie oddawać mocz, nie mocząc moszny);
- T3 — całkowita amputacja prącia z wyłonieniem cewki na krocze;
- T4 — u wybranych chorych chemioterapia (CTH) neoadiuwantowa i w razie odpowiedzi całkowita lub częściowa amputacja prącia; radioterapia (RTH) z pól zewnętrznych.

Jeśli węzły chłonne nie są powiększone, chorych na raka o małym prawdopodobieństwie mikroprzerzutów (Tis, TaG1, T1G1) można poddać bacznej obserwacji, a u pozostałych chorych, ze względu na duże prawdopodobieństwo mikroprzerzutów, wskazane jest usunięcie pachwinowych węzłów chłonnych, które może być poprzedzone biopsją węzła wartowniczego (T1G2); gdy badanie mikroskopowe wykaże komórki raka poza torebką węzła lub komórki te są obecne w przynajmniej 2 usuniętych węzłach, należy wykonać limfadenektomię miedniczą.

Jeżeli węzły chłonne są powiększone, wykonuje się BAC — jeśli jej wynik potwierdzi obecność przerzutów, wykonuje się limfadenektomię pachwinową; gdy badanie mikroskopowe ujawni przerzuty w co najmniej 2 węzłach lub obecność komórek nowotworowych poza torebką węzła, wskazane jest jednoczesowe lub odroczone usunięcie węzłów chłonnych miednicy; jeśli przerzuty węzłowe są nieruchome, wskazane jest zastosowanie neoadiuwantowej CTH, a u chorych pN2–3 wskazana jest CTH adiuwantowa.

Powikłania po limfadenektomii dotyczą 30–50% chorych i obejmują: obrzęk limfatyczny kończyny dolnej (19–50%), martwicę skóry okolicy rany (50%), obrzęk moszny (16%), zakażenie i rozstęp brzegów rany (14%), limfocele (9%), zakrzepicę naczyń żylnych (6%).

Radioterapia

U niektórych chorych stosuje się RTH zamiast chirurgii (patrz wyżej). Adiuwantowa RTH może poprawić wyniki leczenia miejscowego (w przypadku dużych przerzutów do węzłów chłonnych lub przekraczania torebki węzła) kosztem większej toksyczności i późnych powikłań.

Chemioterapia adiuwantowa

Znaczenie uzupełniającej CTH po usunięciu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych oceniano w kilku badaniach przeprowadzonych w małych grupach chorych. Po CTH z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM) długotrwałe przeżycie wolne od choroby zaobserwowano u 84% chorych (w grupie kontrolnej u 39%). Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatynę i fluorouracyl) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze

efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności. Chemioterapia uzupełniająca jest uzasadniona u chorych z cechą pN2–3.

Chemioterapia neoadiuwantowa

U około 30–70% chorych na nieoperacyjnego raka płuca z zajęciem węzłów chłonnych obserwuje się obiektywne odpowiedzi na CTH neoadiuwantową opartą na cisplatynie. W niewielkim badaniu wykazano dużą skuteczność schematu TPF (paklitaksel, cisplatyna i fluorouracyl). Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić optymalnego schematu oraz czasu stosowania CTH neoadiuwantowej, ale zaleca się stosowanie schematów skojarzonych zawierających aktywne leki (cisplatyna, bleomycyna, metotreksat, fluorouracyl lub paklitaksel).

Chemioterapia paliatywna

Nie zdefiniowano optymalnego schematu leczenia paliatywnego pierwszej linii chorych na uogólnionego raka płuca. Decyzja dotycząca wyboru terapii powinna uwzględniać zarówno stan sprawności chorego, zaawansowanie procesu nowotworowego, jak i nasilenie objawów choroby. Stosowanie cisplatyny, metotreksatu lub bleomycyny w monoterapii — przy stosunkowo niewielkiej toksyczności — pozwalało na osiągnięcie stabilizacji choroby u części chorych, a w niektórych przypadkach możliwe było uzyskanie obiektywnych odpowiedzi klinicznych. W największym opublikowanym do tej pory prospektywnym badaniu klinicznym, obejmującym chorych na miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka płuca, w którym oceniano skuteczność schematu CMB (cisplatyna, metotreksat, bleomycyna), obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowano u 32% chorych, co jednak wiązało się ze znaczną toksycznością.

Schematy CTH stosowane u chorych na raka płuca przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 27. Schematy chemioterapii raka płuca

1. Bleomycyna 15–30 mg/m ² <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> co 7 dni	
2. Metotreksat 30 mg/m ² <i>i.v.</i> co 7 dni	
3. CMB — co 21 dni:	
Cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> (1 h)	Dzień 1.
Metotreksat 25 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1., 8.
Bleomycyna 10 mg/m ² <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i>	Dzień 1., 8.
4. PF — co 28 dni:	
Cisplatyna 100 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1.
Fluorouracyl 1000 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dni 1.–4.
5. TPF — co 3 tygodnie:	
Paklitaksel 120 mg/m ²	Dzień 1.
Cisplatyna 50 mg/m ²	Dzień 1., 2.
Fluorouracyl 1000 mg/m ²	Dni 2.–5.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotu

Zaleca się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy w okresie pierwszych 2 lat po leczeniu, a później co 6 miesięcy — należy uwzględnić kategorię ryzyka nawrotu.

W przypadku nawrotu miejscowego stosuje się chirurgię ratunkową, RTH lub CTH (neoadiuwantową bądź paliatywną).

Zalecane piśmiennictwo

- Horenblas S., Tinteren H.V. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J. Urol.* 1994; 151: 1239–1243.
- Horenblas S., Van Tinteren H., Delamarre J.F.M. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J. Urol.* 1993; 149: 492–497.
- Krajowa Baza Danych Nowotworowych (www.onkologia.org.pl/).
- Leite J.A., Kroon B.K., Valdes Olmos R.A. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile cancer. *Eur. Urol.* 2007; 52: 170–177.
- Lopes A., Hidalgo G.S., Kowalski L.P. i wsp. Prognostic factors in carcinoma of penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J. Urol.* 1996; 156: 1637–1642.
- Misra S., Chaturedi A., Misra N.C. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 240–247.
- Pizzocaro G., Algaba F., Horenblas S. i wsp. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. *Eur. Urol.* 2010; 57: 1002–1012.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych (red. wyd. pol. Piekarski J.). Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 188–190.
- Solsona E., Iborra I., Rubio J. i wsp. Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J. Urol.* 2001; 165: 1506–1509.
- Theodoreseu D., Russo P., Zhang Z.F. i wsp. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J. Urol.* 1996; 155: 1626–1631.
- Villavicencio H., Rubio J., Regalado R. i wsp. Grade, local and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur. Urol.* 1997; 32: 442–447.

