

## Profilaktyka, monitorowanie i leczenie raka gruczołu krokowego na podstawie aktualnego przeglądu literatury urologicznej

Prevention, monitoring and treatment of prostate cancer based on review of current urological literature

Klinika Urologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Henryk Zieliński  
Correspondence to: Klinika Urologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa  
Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Wśród nowotworowych przyczyn zgonów w Polsce rak stercza zajmuje trzecie miejsce, po raku płuc i żołądka. W Stanach Zjednoczonych jest na pierwszym miejscu. W Unii Europejskiej z powodu raka gruczołu krokowego umiera każdego roku ponad 85 000 mężczyzn. Dotyka on często mężczyzn w sile wieku, a długi i złożony proces jego leczenia negatywnie wpływa na efektywność i stabilność życiową. W początkowym stadium choroba przebiega często bezobjawowo, co powoduje, że mężczyźni nie są świadomi zagrożenia i nie podejmują czynności profilaktyczno-leczniczych. Uwzględniając wymienione zagrożenia, celowe jest podjęcie działań zmierzających do uruchomienia systemu profilaktyki, leczenia i monitorowania chorych z rakiem gruczołu krokowego, co będzie stanowić gwarancję utrzymania wymaganego poziomu stanu zdrowia. Funkcjonowanie takiego systemu oparte jest na podstawach naukowych. Jeden z jego elementów to opracowanie wskaźników (funkcji) zdrowia i zachorowań pacjentów płci męskiej z uwzględnieniem ich struktury wiekowej. Realizując pracę badawczą, autorzy artykułu starali się umiejscowić podjęty problem profilaktyki i leczenia raka gruczołu krokowego na tle istniejących już osiągnięć naukowych. Dokonano pogłębionej analizy opracowań w aspekcie rozwiązań praktycznych. Zauważono, że dotyczą one dwóch zasadniczych obszarów, odnoszą się do badań podstawowych i rozwiązań aplikacyjnych.

**Słowa kluczowe:** rak prostaty, profilaktyka, system monitorowania, literatura, studium

### Summary

Prostate cancer is the third most common cause of cancer-related mortality in Poland, after lung and stomach cancer. In the United States, it is the leading cause of cancer-related deaths. In the European Union, about 85 000 men die each year because of prostate cancer. This often concerns men in their prime age, while long and complex treatment process significantly compromises their effectiveness and vital stability. At the initial phase, the disease is often asymptomatic, so affected men remain unaware of the disease and do not undertake any preventive-therapeutic measures. In view of these threats, actions aiming at creating a system of prevention, treatment and monitoring of patients with prostate cancer appear justified. This will guarantee preservation of desired level of health status. Functioning of the system relies on evidence-based principles. One of its components is the development of indices (functions) of health and morbidity of male patients depending on age. While performing this study, the authors attempted to approach the issue of prevention and treatment of prostate cancer from the point-of-view of results of recent research in this area. The paper presents an in-depth analysis of existing publications in the context of practical solutions. As a result it was noticed that published papers focus on two main areas, namely basic research and clinical applications thereof.

**Key words:** prostate cancer, prevention, monitoring system, literature, study

## WSTĘP

Idea stworzenia systemu monitorowania, profilaktyki i leczenia raka gruczołu krokowego zrodziła się z potrzeb praktycznych – z uwagi na rosnącą zachorowalność mężczyzn w sile wieku.

Funkcjonowanie takiego systemu oparte jest na podstawach naukowych. Jednym z jego elementów jest opracowanie wskaźników (funkcji) zdrowia i zachorowań pacjentów płci męskiej z uwzględnieniem ich struktury wiekowej.

$$\left. \begin{array}{l} \text{FUNKCJA ZDROWIA} \\ \text{FUNKCJA ZACHOROWAŃ} \end{array} \right\} \begin{array}{l} R(t) = e^{-\lambda t} \\ Q(t) = 1 - e^{-\lambda t} \end{array}$$

Gdzie:

R(t) – funkcja zdrowia pacjenta;

Q(t) – funkcja zachorowań pacjenta;

l – intensywność, inaczej częstość, zachorowań pacjenta;

t – wiek pacjenta.

Wskaźniki te mają wymiar prawdopodobieństwa utrzymania stanu zdrowia (zachorowań) w odniesieniu do pojedynczej osoby w ustalonym czasie. Następnie należy wyznaczyć wskaźniki (funkcje) zdrowia (zachorowań) w odniesieniu do pacjenta (jako przedstawiciela populacji pacjentów) oraz wyznaczyć prognozy na ustalony okres (np. kwartalny, roczny). Wymienione wskaźniki zadecydują o dynamice funkcjonowania systemu.

Przewiduje się, że w funkcjonowaniu systemu monitorowania, profilaktyki i leczenia pacjentów będą brać udział ośrodki urologiczne dotychczas pracujące na terenie kraju, do których zostaną przypisani mężczyźni z danego rejonu. Ministerstwo Zdrowia, zwane decydem, będzie ustalać wytyczne dotyczące wymaganego poziomu zdrowia (zachorowań) dla populacji płci męskiej w określonym wieku (np. 40-100 lat). Ustalenie to realizować będą wartości wskaźników stanu zdrowia i stanu zachorowań. Wartości te mają wymiar prawdopodobieństwa w skali 0-1, gdzie wartość 0 oznacza prawdopodobieństwo pełnej zachorowalności pacjentów, natomiast wartość 1 – pełny stan zdrowia.

Poszczególne ośrodki badań urologicznych w kraju będą funkcjonować w ramach sieci informatycznej nadzorowanej przez organ centralny oraz konkretne poziomy szczebla wojewódzkiego, powiatowego i gminnego. Sieć informatyczna, czyli system informatycznego monitorowania, profilaktyki i leczenia, będzie gromadzić dane dotyczące:

- pełnej ewidencji poszczególnych ośrodków wraz z ich potencjałem oraz charakterystyką wiekową i zdrowotną mężczyzn im przyporządkowanych;
- procesów planowania wizyt pacjentów na podstawie wyznaczonych funkcji zdrowia (zachorowań) adekwatnych do poszczególnych struktur wiekowych i wartości prognostycznych tych funkcji;

- procesów sprawozdawczości uwzględniających liczbę wykonanych prac profilaktyczno-leczniczych w stosunku do czynności planowanych.

Funkcjonowanie systemu pod względem jego bezpieczeństwa i dostępności do informacji zastrzeżonych będzie zagwarantowane przez funkcje charakterystyczne przypisane osobom funkcyjnym.

Przedstawione w artykule podejście naukowe wynika z analizy literatury zagranicznej.

LITERATURA DOTYCZĄCA  
PROBLEMÓW PODSTAWOWYCH

Rozwiązania proponowane przez austriackich naukowców<sup>(1)</sup> opierają się na dwóch realizacjach algorytmu sztucznych sieci neuronowych (ASSN) służących do wczesnego wykrywania raka prostaty z uwzględnieniem poziomu PSA. Określenie dokładności algorytmów zostało skonfrontowane z konwencjonalną metodą analizy statystycznej parametrów PSA. Badanie przeprowadzono na grupie 974 pacjentów z PSA w zakresie 4-10 oraz 72 pacjentów z PSA w zakresie 2,5-4. Dla każdej grupy zaprojektowany został osobny ASSN. Trafność obu modeli przewyższała standardowe metody analizy z różnym marginesem, zależnie od parametrów PSA. Zastosowanie algorytmów może więc usprawnić wyniki wczesnych konsultacji pacjentów kierowanych na ewentualne biopsje.

W pracy Garzotta i wsp.<sup>(2)</sup> zaprezentowano model algorytmu drzewa decyzyjnego pacjentów podejrzewanych o raka prostaty – przedstawiono analizę metodą drzew klasyfikacji i regresji (*classification and regression tree*, CART). Dane zostały opracowane na podstawie badań 1443 mężczyzn o wartościach PSA w skali 10, którzy przebyli biopsję stercza. Analiza obejmowała wartości demograficzne, laboratoryjne oraz dane USG. Dwa-dziesiąt procent mężczyzn zostało wybranych losowo i zbadanych celem określenia ważności wyników. Analizę CART wykonano najpierw dla parametrów PSA i wyników cyfrowego badania rektalnego, a następnie z wykorzystaniem wszystkich możliwych parametrów. Metoda trafnie rozpoznała ponad 96% przypadków. Większość niezauważonych nowotworów wynosiła w skali Gleasona wartość 6 lub mniejszą. Metoda ta pozwala znacznie zredukować liczbę niepotrzebnych biopsji.

Stephan i wsp.<sup>(3)</sup> stwierdzili wyższą dokładność wolnego PSA nad całkowitym PSA w diagnostyce raka prostaty. Dokonali oni wielośrodkowej analizy w celu określenia wartości diagnostycznej sztucznej sieci neuronowej (SSN) opartej na wartościach wolnego PSA. Badanie zostało przeprowadzone na grupie mężczyzn o wartościach całkowitego PSA z przedziału 2-20. Miało ono na celu wykrycie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem pozytywnego wyniku biopsji.

Przeprowadzono je na szerokiej grupie pacjentów (z 5 szpitali) mających różne poziomy wartości PSA.

Analizę SSN wykonano osobno dla wolnego PSA i całkowitego PSA. Wyniki różniły się ze względu na wartości PSA w przedziale 2-10. Wykorzystanie wolnego PSA zwiększyło skuteczność badania o 20-22%.

Matsui i wsp.<sup>(4)</sup> w celu lepszego rozpoznawania raka stercza u Japończyków zaprezentowali wyniki działania ASSN oparte na parametrach dostępnych z badań historycznych. Zbadano 228 pacjentów z parametrem PSA w zakresie 2-10. Zbudowano dwa algorytmy w celu przewidywania raka stercza w odrębnych grupach pacjentów. Jeden z modeli był bardziej dokładny w wyznaczaniu przypadków raka od tradycyjnej metody, dzięki czemu umożliwiał redukcję niepotrzebnych biopsji.

W swojej pracy Remzi i Djavan<sup>(5)</sup> szczegółowo przedstawili SSN i ich potencjalny wkład we współczesną onkologię urologiczną. Artykuł zawiera opis metodologii opartej na SSN i wskazuje na różnice pomiędzy analizą z wykorzystaniem sztucznej inteligencji i tradycyjnych modeli statystycznych w kategoriach przydatności dla pacjentów i klinicystów oraz przewagę SSN nad tradycyjną analizą statystyczną.

Anagnostou i wsp.<sup>(6)</sup> przedstawiają koncepcję SSN i ich znaczenie dla współczesnej onkologii urologicznej. Autorzy opisują metodologię SSN w kontekście pomocy pacjentom i klinicystom. W związku z faktem, że SSN są mało znane klinicystom, przygotowali oni materiał mający na celu przybliżenie tematu potencjalnego wsparcia SSN w podejmowaniu decyzji we współczesnej urologii. Przetworzone dane autentycznych pacjentów z wykorzystaniem SSN pozwalają na stawianie dokładniejszej diagnozy i dokładniejsze prognozowanie, szczególnie w przypadku raka stercza, który jest dobrym przypadkiem do zastosowania SSN w praktyce. Artykuł omawia także doświadczenia z wykorzystaniem SSN na świecie. Autorzy wskazują na korzyści, a także potencjalne problemy, takie jak: jakość danych, niepożądane cechy SSN czy niechęć do wykorzystywania SSN przez klinicystów.

Stephan i wsp.<sup>(7)</sup> określili wydajność SSN na podstawie kombinacji zmienności PSA i wartości procentowej wolnego PSA. Co miało na celu wykazanie różnicy w diagnostyce między rakiem stercza a łagodnym rozrostem stercza. Zbadanych zostało 199 pacjentów – 49 z rakiem prostaty i 150 z przynajmniej trzema wartościami PSA w trzymiesięcznych odstępach między badaniami. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od wyników PSA i SSN opartych na wartościach procentowych wolnego PSA. Grupa 1. zawierała wyniki wzrastającego PSA, grupa 2. – wartości stabilne, grupa 3. – zmniejszające się wartości PSA. Siedemdziesiąt jeden procent pacjentów z rakiem prostaty miało wzrastające wartości PSA. Przy użyciu SSN tendencja wzrostowa występowała jedynie u 45% pacjentów. Wykorzystanie SSN w przypadku określenia łagodnego rozrostu stercza było znacznie skuteczniejsze, co oznacza, że dzięki wykorzystaniu SSN możliwe jest zredukowanie ilości niepotrzebnych biopsji u pacjentów z BPH.

## LITERATURA DOTYCZĄCA PROBLEMÓW APLIKACYJNYCH

Djavan i wsp.<sup>(8)</sup> przedstawili możliwości diagnostyczne parametrów PSA, takich jak: gęstość PSA, PSA strefy przejściowej, procent wolnego PSA, zmienność PSA oraz ich kombinacje, w wykrywaniu raka stercza u mężczyzn z wartościami PSA w zakresie 4-10.

W celu wczesnego wykrycia raka stercza zbadano 559 mężczyzn o wartościach PSA w zakresie 4-10. U wszystkich mężczyzn wykonano USG, biopsje oraz dwie dodatkowe biopsje. We wszystkich przypadkach, jeśli wyniki pierwszej biopsji były negatywne, dodatkowy zestaw badań został wykonany mniej więcej po 6 tygodniach. Możliwości parametrów PSA w kwestii wykrywania raka stercza zostały ocenione dzięki jedno- i wielowartościowym analizom. U 217 chorych wykryto raka stercza, a u 342 pacjentów histologicznie potwierdzono łagodny rozrost stercza. Wielowariantowa analiza wykazała, że całkowite PSA i wolne PSA są najbardziej wiarygodnymi wskaźnikami raka. Najlepsze wyniki otrzymano dzięki połączeniu tych dwóch czynników.

Stamatiou i wsp.<sup>(9)</sup> wykazali, że PSA może być wartościowym wskaźnikiem przy wykrywaniu ukrytego raka stercza, przy czym proponuje się większą liczbę interwencji chirurgicznych. Skorelowano wyniki PSA w przypadku ukrytych nowotworów z próbkami grupy kontrolnej. Zebrany materiał nie został poddany statystycznej analizie, ale sama obserwacja z klinicznego punktu widzenia może wyjaśnić wzrastającą liczbę przypadków niepotrzebnie zastosowanych terapii.

Z kolei Thompson i wsp.<sup>(10)</sup> zwracają uwagę na fakt, że PSA nie ma wartości diagnostycznej dla raka stercza po pierwszych negatywnych wynikach biopsji. Porównują wydajność operacyjną PSA dla pierwszych i kolejnych biopsji w grupie mężczyzn z pełnym potwierdzeniem wystąpienia raka stercza. Badaniami objęto 18 000 mężczyzn, którzy mieli jedną lub dwie biopsje. Krzywa ROC została oszacowana dla wykrywania raka prostaty dla pierwszej biopsji, a następnie została porównana z krzywą dla drugiej biopsji i C-statystykami. Wyniki jednoznacznie potwierdziły, że PSA nie traci możliwości diagnostycznych raka stercza, nawet jeśli pierwsza biopsja nie wykazała cech raka.

Zhao i wsp.<sup>(11)</sup> zaproponowali metodę oceny ryzyka wystąpienia raka stercza (UCSF-CAPRA) w celu określenia ryzyka biochemicznej wznowy po radykalnej prostatektomii. W swojej pracy przedstawili zmodyfikowaną wersję modelu z wykorzystaniem licznej grupy mężczyzn – 6737 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii w latach 1984-2006. Używając statystyki logarytmicznej, wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, porównując ją z UCSF-CAPRA. Wydajność UCSF-CAPRA została oceniona przy użyciu proporcjonalnej regresywnej analizy ryzyka Coksa oraz konkordancji Harrella. Wyniki porównano także z nomogramem Kattana. Wy-

niki UCSF-CAPRA okazały się zadowalające, podobne do nomogramu Kattana.

Boorjian i wsp.<sup>(12)</sup> stwierdzili, że różnica między skalą Gleasona a radykalną prostatektomią jest dobrze znana, przy czym wykorzystanie prognostyczne tej rozbieżności nie zostało definitywnie określone. Dokonano porównania pomiędzy skalą Gleasona a stopniem zaawansowania raka po przeprowadzonej operacji. Oceniono dane dotyczące 8054 pacjentów po radykalnej prostatektomii zebrane w latach 1987-2003. Ocena Gleasona w porównaniu z biopsją i prostatektomią była określona na 6 lub mniej. Modele Coksa zostały użyte do określenia wyniku biopsji wg Gleasona na pozytywne skutki pooperacyjne. Ocena wg Gleasona pozwoliła dokładnie przewidzieć negatywne wyniki operacji przypadków nowotworów 3+4.

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Jak wynika z powyższej analizy, problematyka dotycząca zagadnień identyfikacji i profilaktyki raka gruczołu krokowego stanowi źródło zainteresowań przede wszystkim autorów zagranicznych. Widoczny jest w niej aparat formalny (matematyczny), szczególnie odnośnie sieci neuronowych. Problematyka natury teoretycznej przekłada się na nowe metody aplikacyjne, co stwarza nadzieję na doskonalenie istniejących metod w aspekcie wykrywania i leczenia raka gruczołu krokowego. W przedstawionej analizie autorzy artykułu prezentują dorobek z obszaru swojej działalności. Interesującą propozycję systemową przedstawiono w początkowej części artykułu, polega ona na utrzymaniu wymaganego stanu zdrowia pacjentów poprzez prognozowanie i realizację wizyt u specjalistów urologów. Włączając do tego problemu możliwe aplikacje informatyczne, można osiągnąć spójny system profilaktyki, monitorowania, leczenia i opieki zdrowotnej populacji męskiej zagrożonej rakiem gruczołu krokowego.

### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Djavan B., Remzi M., Zlotta A. i wsp.: Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 921-929.
2. Garzotto M., Beer T.M., Hudson R.G. i wsp.: Improved detection of prostate cancer using classification and regression tree analysis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4322-4329.
3. Stephan C., Cammann H., Semjonow A. i wsp.: Multi-center evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1279-1287.
4. Matsui Y., Utsunomiya N., Ichioka K. i wsp.: The use of artificial neural network analysis to improve the predictive accuracy of prostate biopsy in the Japanese population. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004; 34: 602-607.
5. Remzi M., Djavan B.: Artificial neural networks for decision making in urologic oncology. *Annales d'urologie* 2007; 41: 110-115.
6. Anagnostou T., Remzi M., Djavan B.: Artificial neural networks for decision-making in urologic oncology. *Rev. Urol.* 2003; 5: 15-21.
7. Stephan C., Bükler N., Cammann H. i wsp.: Artificial neural network (ANN) velocity better identifies benign prostatic hyperplasia but not prostate cancer compared with PSA velocity. *BMC Urol.* 2008; 8: 10.
8. Djavan B., Remzi M., Zlotta A.R. i wsp.: Combination and multivariate analysis of PSA-based parameters for prostate cancer prediction. *Tech. Urol.* 1999; 5: 71-76.
9. Stamatou K., Danciu M., Karakos C., Sofras F.: PSA variations in persons with latent prostate cancer. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2008; 112: 126-129.
10. Thompson I.M., Tangen C.M., Ankerst D.P. i wsp.: The performance of prostate specific antigen for predicting prostate cancer is maintained after a prior negative prostate biopsy. *J. Urol.* 2008; 180: 544-547.
11. Zhao K.H., Hernandez D.J., Han M. i wsp.: External validation of University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment score. *Urology* 2008; 72: 396-400.
12. Boorjian S.A., Karnes R.J., Crispin P.L. i wsp.: The impact of discordance between biopsy and pathological Gleason scores on survival after radical prostatectomy. *J. Urol.* 2009; 181: 95-104.