

ZGODNJE ODKRIVANJE IN DIAGNOSTIČNE METODE PRI RAKU PROSTATE

Aleš Sedlar

UVOD

Rak prostate (CaP) je pomemben in vse večji družbeni in zdravstveni problem. V »razvitih zahodnih deželah« je najpogostejša rakava bolezen pri moških in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni, takoj za pljučnim rakom.

CaP je zelo redek pri moških, mlajših od 50 let, nato pa se ogroženost z leti strmo veča. Verjetnost razvoja klinične oblike bolezni je 16,7-odstotna, verjetnost smrti zaradi CaP pa 3,6-odstotna (1). Povedano drugače, le za 0,3 % moških, starih od 50 do 59 let, in le za 0,9 % med 60. in 69. letom je pričakovati, da bodo v naslednjih 10 letih umrli zaradi CaP. Mednarodna študija je pri obdukcijah pokazala žarišča CaP pri velikem deležu moških (pri 80 %, starih 80 let), ki so umrli zaradi drugih vzrokov in brez simptomov ali drugih znakov CaP (2). Dejstvo je, da vsak rak prostate ne ogroža življenja. Velika večina starejših moških umre z rakom prostate in ne zaradi njega. Zaradi staranja moške populacije se bo število bolnikov s CaP v prihodnje še večalo.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bil leta 1991 CaP z 234 novo odkritimi primeri na petem mestu med vsemi raki pri moških. Leta 2000 je bilo odkritih 394 novih primerov, leta 2001 skupaj 434, leta 2002 pa že 541 primerov. Ocenjujejo, da bo leta 2005 zbolelo 595 moških. Trenutno je CaP pri nas četrti najpogostejši rak moških.

Zaradi vse večje osveščenosti javnosti, poznavanja in dostopnosti določanja PSA ter možnosti učinkovitega zdravljenja zgodnjega, na organ omejenega CaP se je v uroloških ambulantah močno povečalo število pacientov zaradi diagnostike CaP.

O raku prostate še vedno velja dilema, ki jo je Willet Whitmore izrazil takole: »Je ozdravitev potrebna pri tistih, pri katerih je možna, in ali je ozdravitev možna pri tistih, pri katerih je potrebna?«

SIMPTOMI RAKA PROSTATE

CaP se lahko izrazi s simptomi, ki so bodisi posledica lokalne ovire v odtekanju urina, lokalnega vraščanja v sosednje organe in/ali metastatske oblike bolezni. Pri asimptomatskih bolnikih ga lahko ugotovimo z določa-

njem PSA, z digitalnim rektalnim pregledom in transrektalno ultrazvočno preiskavo (TRUZ), lahko pa je tudi naključna najdba po transuretralni resekciji prostate (TURP), napravljene zaradi predvidoma benigne bolezni.

Simptomi spodnjih sečil, kot so slab curek urina, pogosto in zapovedovalno uriniranje, pogosta nočna mikcija, so posledica mehanske ovire v odtoku urina iz mehurja in so enaki kot pri benigni bolezni prostate. Lahko pa se CaP začne z vraščanjem v sečnik, semenjak ali danko in s tem povzroči lokalne simptome, kot so krvav urin, kri v spermi, bolečine v presredku, krvavitev iz črevesa in občutek stalnega siljenja na blato (tenezmi). S svojim razraščanjem v sečnik lahko CaP zapre sečevoda na obeh straneh, kar lahko povzroči popolno odpoved ledvic, s svojimi zasevki, najpogosteje v kosti, pa hude bolečine in resne zaplete, predvsem patološke zlome.

POSTAVITEV DIAGNOZE RAK PROSTATE

Rektalni pregled s prstom

Kljub temu, da je rektalni pregled prostate s prstom ali digitalni rektalni pregled (DRP) osnovni in obvezni del kliničnega pregleda bolnika s sumom na bolezen prostate, je njegova zanesljivost pri odkrivanju CaP zelo majhna. Ob nenormalnem izvidu DRP in vrednosti PSA pod 4 ng/ml, je verjetnost diagnoze CaP z biopsijo prostate manj kot 15-odstotna (3). Vsi tumorji tudi niso tipni, bodisi zaradi svoje lege ali pa zato, ker niso dovolj veliki in trdi. Takšne tumorje ugotovimo z biopsijo na otip normalne prostate pri bolnikih s povišanim PSA ali pa naključno ob TURP.

Za prostato specifični antigen (PSA)

PSA je v semenski tekočini odkril Hara s sodelavci leta 1970. Je encim, serinska proteinaza, ki jo je najti tudi v krvnem serumu zdravih moških. Količina PSA je v prostatični tekočini približno milijonkrat večja kot v serumu. Celice bazalne plasti prostatičnega epitelija in njegova bazalna membrana ovirata prehajanje intraduktalnega PSA v kapilare in limfne žilice. Ob bolezenskih procesih v prostati se ta naravna zapreka poruši; PSA prehaja v krvni serum, kjer se njegova raven seveda zviša. Določanje PSA je najpomembnejša in obenem edina preiskava pri zgodnjem odkrivanju CaP (4). Ker pa ga je nekaj v serumu tudi zdravih moških, ni lahka naloga opredeliti, kolikšna je »normalna vrednost«; le-ta je opredeljena povsem arbitrarno.

Vrsto let je vrednost do 4 ng/ml veljala za normalen izvid PSA. Zdaj je ta vrednost manjša, do 3 ng/ml, mnogi pa priporočajo celo 2,5 ng/ml (5). Z

dodatnim znižanjem bi dramatično naraslo število moških z »nenormalnim« izvidom testa PSA. Število biopsij prostate bi se podvojilo. Verjetnost, da bi ob rednem sledenju spregledali klinično pomembne tumorje, pa je majhna.

Doslej ni trdnih dokazov, da je določanje PSA učinkovito za presejanje (*screening*), da bi torej zmanjševalo umrljivost za CaP (6). Nujno pa bi povečalo število biopsij prostate, le-to pa čezmerno diagnosticiranje in zdravljenje CaP; stroški in seveda število zapletov zaradi zdravljenja bi se hudo povečali. Odkriti moramo torej le tiste bolnike, ki so hudo ogroženi z razvojem klinično pomembne oblike CaP.

Verjetnost za CaP pri vrednosti PSA pod 4 ng/ml in normalnem DRP je 6-odstotna, ob normalnem DRP in malo zvišanem PSA, med 4 in 10 ng/ml, pa je 23-odstotna (ob nenormalnem DRP pa 56-odstotna) (3). Raven PSA je lahko zvišana tudi zaradi benigne hiperplazije prostate (BHP) ali vnetja, prostatitisa. Ne smemo pozabiti, da jemanje inhibitorja 5-alfareduktaze (finasterida – Prostide®, dutasterida – Avodart®) za zmanjševanje BHP zniža raven PSA. Po 6 mesecih jemanja zdravila je treba prikazano raven PSA pomnožiti z 2, da dobimo realno vrednost.

Da zvečamo specifičnost testa PSA si, pomagamo z dodatnimi testi na podlagi določanja PSA.

Razmerje med prostim in celokupnim PSA. Večina PSA v serumu je v neaktivni obliki, vezana na serumski beljakovini alfa-2 makroglobulin in alfa-1 antihimotripsin, ki sta glavna inhibitorja serinskih proteinaz v krvi. Večina PSA je vezana na α -1 antihimotripsin, prostega je le manjši del PSA. PSA, vezanega na α -2 makroglobulin z navadnimi monoklonskimi protitelesi, ne moremo dokazati. Raziskave so pokazale, da je odstotni delež proste oblike PSA pri bolnikih s CaP manjši kot pri bolnikih z BHP. Ko je manj kot 25 % PSA vezanega na α -1 antihimotripsin, se verjetnost malignosti postopno večja (7) in nam je v pomoč pri razlikovanju benigne bolezni prostate od maligne pri bolnikih z mejno večjo vrednostjo PSA (4–10 ng/ml).

Podvojitveni čas in hitrost naraščanja PSA. Vse več je dokazov, da sta podvojitveni čas in hitrost naraščanja PSA pomembna napovedna dejavnika, kako bo posamezni primer CaP potekal. Podvojitveni čas PSA lahko uporabimo za oceno grožnje smrti zaradi CaP. Potek naraščanja PSA je pomembnejši napovednik kot absolutna vrednost. Hitrost naraščanja PSA (sprememba PSA v letu dni) za več kot 2 ng/ml v letu pred postavitvijo diagnoze je pomemben napovedni dejavnik smrti zaradi PSA (8). Pri bolnikih, pri katerih se raven PSA v enem letu zviša za več kot 0,5 ng/ml, je potrebna biopsija prostate.

Transrektalna ultrazvočna preiskava in biopsija prostate

Ultrazvočno je CaP v 60 % viden kot hipoehogena sprememba, v ostali pa kot izo- ali hiperehogena sprememba. Kljub vse modernejšim napravam so diagnostične možnosti transrektalne ultrazvočne preiskave (TRUZ) zelo majhne. Zgodnja diagnostika CaP temelji na določanju PSA in ne na TRUZ ali DRP.

Za TRUZ bolnika položemo na levi bok. Ultrazvočno sondo zaščitimo s kondomom, v katerega stisnemo nekaj gela, da se izboljša prenos UZ valov. Vsi bolniki dobijo antibiotično zaščito.

Ob povišanem PSA TRUZ omogoča natančno vodenje biopsijske igle (sprožimo jo s posebno vzmetno »pištolo«), s tem pa dobro naključno, a sistematično biopsijo, pri kateri odvzamemo vsaj osem vzorcev. Napravimo biopsijo periferne cone, v kateri nastane 80 % CaP, in tranzitorne cone prostate, lahko pa tudi še izrazito hipoehogenih predelov ali palpatorno trdih vložkov. Biopsijske stebričke natančno označimo in pošljemo na patološki pregled.

Druge preiskave

Potem ko histološko postavimo diagnozo CaP, moramo oceniti obseg rakave bolezni (*TNM staging*). Današnje slikovne metode, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje in TRUZ, niso dovolj natančne in uspešne za oceno lokalnega obsega CaP (mikrokapsularne invazije in ekstrakapsularnega razširjenja) (3), razen če je tumor že velik in se že širi v periprostatična tkiva.

Scintigrafija skeleta je osnovna metoda ugotavljanja metastatske oblike CaP. Pri vrednostih PSA pod 20 ng/ml je verjetnost pozitivnega izvida zanemarljivo majhna.

Ocena razširjenosti CaP je težavna in nenatančna. Različni nomogrami, ki primerjajo DRP, PSA in Gleasonov seštevek (patohistološka ocena CaP glede na diferenciranost tumorja), pomagajo pri oceni lokalne razširjenosti procesa. Najpogosteje uporabljamo Partinove tabele, ki podajajo verjetnost bolezni, omejene na organ (*organ-confined disease*), in pripomorejo k dolgoročni prognozi bolezni po radikalni prostatektomiji pri moških, ki so imeli bolezen omejeno samo na prostato (9).

Pričakujemo nova spoznanja znanosti in nove molekularne, tkivne in genetske markerje, s katerimi bomo – ob histološkem izvidu vzorcev prostate – lahko ocenili bolnikovo ogroženost in maligni potencial CaP ter tako vsakemu bolniku posebej »prikrojili« način zdravljenja, da bo zanj najustreznejši.

ZAKLJUČEK

Določanje PSA omogoča postaviti diagnozo zgodnjega CaP pri vse večjem številu moških, sodobni načini zdravljenja pa jim večajo možnost ozdravitve. Vendar pa lahko postane uporaba učinkovitih diagnostičnih postopkov kaj lahko neracionalna, posebej pri starejših moških, katerih pričakovano trajanje nadaljnjega življenja je tudi sicer kratko; povzroči lahko le čezmerno diagnosticiranje in zdravljenje z vsemi njunimi negativnimi posledicami.

Današnji izziv je ugotoviti na prostato omejeni in življenje hudo ogrožajoči rak prostate pri moških, katerih pričakovana nadaljnja življenjska doba je več kot 10 let in so dovolj zdravi za vse posege (radikalno prostatektomijo, radioterapijo), ki so potrebni za dokončno ozdravljenje.

LITERATURA

1. Scardino PT. The prevention of prostate cancer: the dilemma continues. *N Engl J Med* 2003; 14: 143–9.
2. Breslow N, Chan CW, Dhom G. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680–8.
3. Malone PR. Diagnosis of early prostate cancer. In: Kirk D, editor. *International handbook of prostate cancer*. Haslemere: Euromed Communications, 2002: 75–93.
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: Results of multicentre trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–90.
5. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2004; 60: 469–73.
6. Stamey TA. The era of serum prostate specific antigen as a marker for biopsy of the prostate and detecting prostate cancer is now over in the USA. *BJU Int* 2004; 94: 963–4.
7. Lilja H, Bjork T, Abrahamsson PA, et al. Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia (BPH), and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (F), complexed (C) and total (T) concentrations of prostate-specific antigen (PSA). *J Urol* 1994; 151: 400A.
8. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125–35.
9. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.