

# RAK PROSTATE

*Ciril Oblak*

## UVOD

Rak prostate je bolezen starih, zato ne preseneča, da njegova pogostost po svetu raste, še posebej v razvitejših deželah, kjer narašča tudi število starejših moških. Bolezen je nepredvidljiva. Če jo odkrijemo dovolj zgodaj, je ozdravljiva.

## INCIDENCA

Pri moških, ki so starejši kot 64 let, je rak prostate po pogostosti na drugem mestu, njegov delež je 13%. V letih 1983-87 je bila incidenčna mera v Sloveniji 22,7/100 000 moških. Odstotek incidentnega raka, ki so ga odkrili pri obdukciji, je bil v obdobju 1989-91 4,4%. Incidenca narašča hitreje kot pri kateremkoli drugem raku. V Sloveniji zadnja leta odkrijemo vsako leto več kot 200 novih primerov raka prostate.

## EPIDEMIOLOGIJA

Glede na dosedaj opravljene raziskave lahko ocenjujemo, da na razvoj raka prostate vplivajo predvsem zunanji dejavniki, ki pa so žal le slabo poznani. Čeprav je hormonsko odvisen rak, še niso uspeli dokazati nobene primarne hormonske motnje, ki bi lahko vplivala na njegov razvoj. Znano je, da bolj zbolevajo črnci, predvsem tisti, ki živijo v Severni Ameriki, manj pa rumene rase, predvsem Japonci. Več raka se pojavi med sorodniki. Brat bolnika z rakom prostate ima približno trikrat večje tveganje kot enako star drugi moški. Pogosteje zbolevajo tudi moški, katerih sestre imajo raka na dojkah. Te ugotovitve kažejo na genetsko dispozicijo za razvoj raka prostate.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Med dejavniki tveganja največji pomen pripisujejo načinu prehrane. Zvečanje tveganja najverjetneje povzročajo nasičene živalske maščobe, za razliko od drugih rakov naj bi imeli negativen učinek tudi karotenoidi in retinoidi. Večje tveganje za bolezen je pri moških z večjo telesno maso, verjetno tudi zaradi večjega vnosa karotenov in retinoidov in nasičenih živalskih maščob.

## ZGODNJI SIMPTOMI

Rak prostate praviloma ne povzroča zgodnjih simptomov. Večinoma, več kot v 75 % se pojavi v periferni coni prostate, zato povzroča dizurične težave pozno.

Značilno je, da se lahko retenca urina pojavi nenadoma, ne da bi bolniki prej imeli pomembne dizurične težave. Pogosto je lahko prvi simptom bolečina v kosteh zaradi metastaz ali ledvična insuficienca zaradi preraščanja vratu mehurja in infiltracije ostijev. Hematurija je manj pogosta kot pri benigni hiperplaziji prostate.

## DIAGNOSTIKA

Osnovni diagnostični postopek je enak kot pri benigni hiperplaziji prostate; ocena dizuričnih težav, analiza seča in vrednosti kreatinina v serumu, meritev pretoka seča, digitalni rektalni pregled in določitev PSA v serumu. Če je patološki digitalni rektalni pregled ali zvečana vrednost PSA, se odločimo za transrektalni ultrazvok in biopsijo žleze. Biopsijo izvedemo ciljano, če otipamo sumljiv nodus ali opazimo hipoehogeno področje, sicer pa napravimo tako imenovano sekstantno biopsijo. Za diagnozo je odločilna histološka preiskava odvzetega bioptičnega materiala. Če je vrednost PSA večja kot 20 µg/L, ali če so prisotne bolečine v kosteh, lahko napravimo še scintigram kosti. Za oceno napredovalosti bolezni sta pomembni preiskavi tudi CT in MR.

## ZDRAVLJENJE

Način zdravljenja je odvisen od stadija bolezni, v grobem lahko ločimo zdravljenje zgodnjega in napredovelega raka.

### Zgodnji rak

Pri zgodnjem odkritem raku je najboljša metoda zdravljenja radikalna prostatektomija, če ni kontraindikacij za razmeroma velik operacijski poseg. Metodo je že leta 1904 uvedel Young, kasneje so jo modificirali številni avtorji. Danes poznamo dve metodi, ki se ločita po pristopu. Pogosteje se kirurgi odločajo za suprapubični, manj pa za perinealni pristop. Odstranimo celotno prostato s semenskimi mešički in regionalnimi bezgavkami. Vrat mehurja je nato neposredno povezan s sečnico.

Za radikalno prostatektomijo se odločimo, kadar so bolniki mlajši kot 70 let, z boleznijo v stadiju A1, A2, B1 in B2. Indikacije so še vrednost PSA pod 20 µg/L, negativna scintigrafija skeleta in Gleasonov gradus histološke analize bioptičnega materiala prostate 7 ali manj. Prednost radikalne prostatektomije je v spremljanju bolnikov, saj vrednost PSA lahko pade na tiste blizu 0 µg/L, česar ne moremo doseči z nobenim drugim načinom zdravljenja. Neželjeni posledici operacije sta predvsem inkontinenca urina različne stopnje in erektilna disfunkcija ter odsotnost ejakulacije.

Druga možnost je tele ali brahiradioterapija. Brahiradioterapijo raka prostate sta leta 1910 uvedla Paschkis in Tittinger, uporabila sta radijeve igle. Kasneje so v ta namen uporabljali radioaktivno zlato, jod in kasneje iridij.

Brahiradioterapija se danes najpogosteje uporablja v stadiju bolezni B in A1 in A2.

Teleradioterapija je prav tako uveljavljen način zdravljenja raka prostate, lahko jo uporabimo tudi kot adjuvantno metodo po radikalni prostatektomiji, kadar kirurški robovi niso v zdravem tkivu.

### **Napredovali rak**

Adenokarcinomi prostate so hormonsko odvisni v 70-80 % in se odzivajo na zmanjšanje androgene stimulacije. Znano je, da rak lahko postane odporen na zdravljenje s hormoni, na katere je bil sicer občutljiv. Mehanizem tega pojava ni pojasnjen.

Osnova hormonskega zdravljenja napredovelega androgeno odvisnega raka je deprivacija androgenov, ki jo lahko dosežemo ali z inhibicijo sekrecije ali z inhibicijo delovanja androgenov. Na ta način bolnika sicer ne ozdravimo, lahko pa izboljšamo klinično stanje, podaljšamo čas do napredovanja bolezni in preživetje.

LHRH ali GnRh iz hipotalamusa stimulira biosintezo in sekrecijo LH v hipofizi, slednji pa nadzoruje sintezo testosterona v Leydigovih celicah. V krvi se testosteron tesno veže na beljakovine, le 3% je prostega. Prosti testosteron prehaja v prostato, kjer ga 5 alfa reduktaza spremeni v dihidrotestosteron, ki je aktivna intracelularna oblika androgena.

Čeprav je testosterona iz nadledvičnic le okrog 5 % celotnega, žlezi izločata tudi manj aktivne androgene, ki pa se v perifernih tkivih lahko pretvorijo v aktivnejše oblike. Nekatere raziskave so pokazale, da androgeni iz nadledvičnic lahko prispevajo do 40% celotne androgene stimulacije raka prostate, druge raziskave so to trditev ovrgle, tako da pomen nadledvičnic ostaja nejasen.

### **Orhidektomija**

Standardna terapija napredovelega karcinoma prostate je bilateralna orhidektomija, ki zmanjša koncentracijo testosterona v krvi in prostati za 90-95 %. Prvi jo je opravil leta 1939 Huggins v Chicagu. Metoda je ireverzibilna, zato jo največkrat napravimo pri starejših bolnikih, lahko jo dopolnimo še z antiandrogeni. Pri operaciji se odstrani praviloma le testikularni parenhim, ovojnica ostane.

### **Transuretralna resekcija prostate (TURP)**

Endoskopsko operacijo prostate napravimo le, kadar dokažemo infravezikalno obstrukcijo – motnjo v odtoku seča iz mehurja zaradi kompresije sečnice ob povečani prostati. TURP po nekaterih raziskavah lahko povzroči širjenje raka po limfnih poteh.

## Estrogeni

Podobno zmanjšanje testosterona lahko dosežemo tudi z nekirurškimi metodami. Prvo zdravilo, uporabljeno v ta namen, je bil dietilstilbestrol. Dietilstilbestrol zavira hipofizno sekrecijo LH, zveča koncentracijo transportnih globulinov in zmanjša koncentracijo testosterona v testisih. Stranski učinki zdravljenja so periferni edemi, motnje v eritropoezi, hipertenzija, cerebrovaskularni inzuliti, embolije in miokardni infarkti. Bolniki, ki jih zdravimo z estrogenom, tožijo tudi zaradi feminizacije z ginekomastijo in erektilne disfunkcije. Razmeroma dober rezultat dosežemo lahko pri bolnikih, ki imajo rak razširjen v mehka tkiva in le malo kostnih zasevkov. Če je kostnih metastaz več ali so obsežne, je rezultat zdravljenja slabši.

## Antiandrogeni

Antiandrogeni lahko učinkujejo na dva načina: s kompetitivno inhibicijo in antigonadotropnim delovanjem.

V prvo skupino zdravil sodi nesteroidni antiandrogen flutamid, ki zavre androgene receptorje v prostati in hipotalamo-hipofizni osi. Posledica je ohranjen libido in potenca. Ginekomastija se pojavi pri 25 % bolnikov, redkeje navzea, bruhanje in hepatotoksičnost. Zdravilo obarva seč intenzivno rumeno.

Učinek je reverzibilen, flutamid lahko uporabljamo kot adjuvantvo sredstvo pri kirurških posegih ali radioterapiji v zgodnejših stadijih bolezni.

Ciproteron acetat je predstavnik antiandrogenov z dvojnimi delovanjem. Za razliko od tistih z enim delovanjem, ki imajo le antiandrogeni učinek, torej blokirajo le ustrezen receptor, slednji z antigonadotropno aktivnostjo inhibira tudi sekrecijo testosterona. Njegovo centralno antiandrogeno delovanje povzroči delno supresijo hipofiznih gonadotropinov, v tarčnem organu pa nastopa kot kompetitivni inhibitor vezave dihidrotestosterona na receptor. Na ta način povzroči zmanjšanje intracelularnih koncentracij prostega in vezanega hormona. Antigonadotropni učinek ciproterona je sicer manjši, kot ga dosežemo z estrogeni, vendar njegov dodatni učinek na celičnem nivoju povzroči učinkovitejšo deprivacijo dihidrotestosterona v tarčnem organu. Povzroči tubularno atrofijo v testisu in inhibira spermiogenezo, povzroči erektilno disfunkcijo, zveča serumski prolaktin za 2x, zveča antitrombin III in fibrinolitično aktivnost. Učinek na kardiovaskularni sistem je pomembno manjši kot pri estrogenih. Delovanje ciproterona je reverzibilno.

## Analogi LHRH

Analogi LHRH so zdravila, ki povzročijo izločanje LH in FSH. Sprva se koncentracija serumskega testorena zveča, nato pa se pojavi tako imenovana receptor-down-regulation. Po nekaj tednih zdravljenja pade koncentracija testosterona na kastracijsko vrednost. Zaradi začetno zvečane vrednosti testosterona navadno v prvih tednih dodamo še androgen, ki ga nato ukinemo.

Zdravilo je v depo obliki, zato ga bolniki lahko dobijo v 1 do 3 mesečnih presledkih. Motnje potence in spermioogeneze so pri tem načinu zdravljenja pretežno reverzibilne.

### **Kombinirano zdravljenje**

Danes bolnike z rakom prostate večinoma zdravimo s kombinacijo zdravil, ker želimo doseči popolno androgeno blokado.

### **Intermitentno zdravljenje**

V zadnjem času je precej govora o intermitentnem zdravljenju raka prostate. Na ta način skušajo doseči daljši čas do pojava hormonske rezistence raka. Uspešnost te metode še ni dokazana. Bolnike, ki jih zdravimo na ta način, moramo spremljati še pogosteje, največkrat se odločimo o ponovni uvedbi terapije glede na vrednosti PSA, pri tem pa smo v nevarnosti, da zdravimo PSA in ne bolezni.

Kot posebno skupino lahko označimo moške, ki imajo raka na prostati, so starejši kot 70 let in nimajo pomembnih težav. Pri takšnih bolnikih se lahko odločimo le za tako imenovano pozorno spremljanje (watchful waiting). Rak prostate je pri starih moških praviloma malo agresiven, zdravljenje pa ima stranske učinke in tudi svojo ceno.

### **NADZOR IN REHABILITACIJA**

Bolnike z rakom prostate redno spremljamo, največkrat vsake pol leta. Če bolnika zdravimo z intermitentno metodo, ga spremljamo celo vsake tri mesece. Odvisno od načina zdravljenja ob kontrolnih pregledih napravimo različne preiskave, vedno pa digitalni rektalni pregled, določitev vrednosti PSA, analizo seča ter oceno dizuričnih težav in stranskih učinkov terapije.

Različna zdravila lahko povzročijo razne stranske pojave. Najbolj moteča je ginekomastija, ki jo lahko ozdravimo s kirurškim posegom. Motnje potence lahko zdravimo z vakuumskim aparatom, sildenafilom (Viagra), injekcijami vazoaktivne substance v penis (Caverject) ali z implantacijo penilne proteze, za kar se odločimo predvsem pri mlajših bolnikih. Uhajanje seča lahko zdravimo z injiciranjem kolagena v predel zunanega sfinktra sečnice ali ob težji inkontinenci z implantacijo umetnega uretralnega sfinktra. Napredovali rak, ki postane hormonsko neodvisen, običajno hitro privede do smrti bolnika. Zdravljenje je takrat lahko le simptomatsko.

## LITERATURA

1. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. Prostate diseases. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders, 1993:257-68.
2. Pompe Kirn V, Volk N. Epidemiološke značilnosti raka prostate v Sloveniji. Zbornik 1. slovenskega urološkega simpozija. Tršinar B ed. Ljubljana, 1995; 1-8.
3. Boyle P, Zaridze DG. Risk factors for prostate and testicular cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1048-55.
4. Carter BS, Bova GS, Beaty TH et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
5. Ekman P. Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high-risk cohorts. *Eur Urol* 1999; 35suppl1:362-9.
6. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur urol* 1999;35suppl1:377-87.
7. Strohmaier WL. Follow-up in prostate cancer patients: which parameters are necessary? *Eur Urol* 1999;35:21-5.