

RAK PROSTATE

Bojan Štrus

UVOD

Karcinom prostate je postal eden glavnih problemov moške populacije v svetu. Približno 11 % moških z rakom v Evropi ima raka prostate in 9 % jih zaradi tega umre. Raziskave potrjujejo, da je tega raka v zahodnem svetu vse več, točen vzrok nastanka pa še ni znan. Dejstvo je, da se starostjo incidenca večja, stopnja malignosti pa upada.

Morda je prostatični specifični antigen krivec za več odkritega raka, ki sicer ne bi povzročal kliničnih znakov in zbolewnosti.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Vsi dejavniki, ki prispevajo k razvoju raka na prostati, še niso poznani, nekaj pa so jih že odkrili. Dednost je vsekakor med njimi. Možnost nastanka se večja v prvem kolenu za 5–11-krat in pojavi se tudi približno 5–7 let prej kot pri drugi populaciji.

Raziskave potrjujejo, da okolje vpliva na razvoj raka prostate, zlasti na napredovanje latentnega v klinično agresivno obliko. Moški naj bi se izogibali živalskih maščob in destilatov alkohola. Frekvenca spolne aktivnosti in uživanje paradižnika z likopenom kot močnim antioksidantom menda delujeta protektivno. Ob tem naj bi uživali tudi majhne odmerke vitamina E, selena in izoflavonidov.

ZGODNJA DETEKCIJA IN PRESEJANJE

Z odkritjem PSA je nastala možnost za zgodnje odkrivanje raka prostate. Starejšemu moškemu lahko slučajno odkrite nekolike višje vrednosti PSA povzročijo veliko skrbi, zdravniku pa dilemo, kako naj ukrepa. Morda je kar prav, da merjenje PSA ni določeno za vse moške v populaciji.

Z rektalnim digitalnim pregledom prostate lahko izključimo napredovalo bolezen, seveda pa ne moremo izključiti začetne oblike.

DIAGNOZA

Preiskave za postavitev diagnoze obsegajo digitorektalni pregled prostate, pregled krvi na PSA in ultrazvočno vodeno biopsijo prostate s tanko iglo (debeline 18 G), s katero pridobimo stebričke tkiva prostate za histološko preiskavo. Preiskava poteka brez posebne predpriprave bolnika. Pozorni moramo seveda biti, da pacient nima motenj strjevanja krvi, ki bi onemogočale normalno hemostazo. Bolnik je 5 dni pod antibiotično zaščito.

Ker PSA ni specifičen za raka prostate, ampak ga izloča tudi normalna žleza, nimamo spodnje normalne vrednosti, ki ne bi bila patološka. To otežuje zdravnikovo odločitev za prvo in morebitne nadaljnje biopsije. Vedno je zato treba upoštevamo: velikost prostate, višino in hitrost naraščanja PSA, pregled prostate, starost in spremljajoče bolezni. Število odvzeti vzorcev je lahko različno, običajno deset (z vsake strani po pet). Terapija benignega zvečanja prostate z inhibitorji pet alfa reduktaze lahko zabiše pravo diagnozo in zniža vrednost PSA za polovico. Veliko moških namreč jemlje ta zdravila, res pa je, da raziskave potrjujejo, da ščitijo tudi pred rakom prostate za okoli 23 %.

STADIJ BOLEZNI

Klasifikacija TNM razlikuje štiri stadije. T1 in T2 razlikujeta intrakapsularno fazo razvoja raka prostate od T3–T4, ki pomeni napredovanje bolezni skozi organ. To razliko, ki je ključnega pomena pri odločanju o smiselnosti kirurškega zdravljenja ali obsevanja, je mogoče prikazati z magnetnoresonanco preiskavo prostate.

Koliko je bolezen razširjena, preverimo še s scintigrafijo skeleta, ki pokaže ali ovrže metastaze.

Pri vrednosti PSA, večji od 20 ng/ml, je potrebna previdnost glede razlikovanja med stadijem T2 in T3. Digitorektalni pregled običajno podceni resnično razširjenost bolezni. Vedno upoštevamo tudi histološko oceno tumorja po Gleasonu, ki močno vpliva na specifično smrtnost kot posledico raka prostate.

ZDRAVLJENJE

Watchful waiting ali aktivno opazovanje

Opazovanje stanja izberemo na podlagi vseh bolnikovih okoliščin in tudi njegovih želja, še posebej ko bi z agresivnim zdravljenjem lahko naredili

več škode kot koristi. Uporabljamo ga v različnih stadijih bolezni, predvsem upoštevajoč bolnikovo pričakovano življenjsko dobo in pridružene bolezni.

Način in čas začetka zdravljenja skušamo odložiti, dokler rak klinično ne napreduje in postane agresiven.

Kirurško zdravljenje

Zdravljenje z operacijo je namenjeno tistim, ki imajo bolezen omejeno na prostato (T2, PSA pod 20 ng/ml, Gleason 8 ali manj) in pričakovano desetletno preživetje. Operacija obsega radikalno odstranitev prostate, semenskih mešičkov in obojestransko obturatorno limfadenektomijo.

Načinov operacij in pristopov je več. Razlikujemo odprto, laparaskopsko in robotsko radikalno prostatektomijo z ohranitvijo kavernožnih živcev, potrebnih za normalno erekcijo, ali brez.

Za odprto metodo sta na voljo retropubični in perinealni pristop.

Ekstrakapsularna perforacija in zajetje seminalnih mešičkov pri T3 pomeni radikalno operacijo, vendar pozitiven kirurški rob, zato je potrebna dodatna obsevalna terapija (pri 40 %). Še vedno ni jasno, ali tako dosežemo daljšo remisijo kot le z obsevanjem.

Noadjuvatna hormonska terapija pred radikalno operacijo ne podaljša remisije in ne pomeni ozdravljenja. Urologi je ne dajemo, ker želimo zaradi boljše preglednosti operirati intaktno prostato.

Zapleti po radikalni prostatektomiji:

- perioperativna smrtnost 0,0–2,1 %
- huda krvavitev 1,0–11,5 %
- poškodba rektuma 0,0–5,4 %
- globoka venska tromboza 0,0–8,3 %
- pljučna embolija 0,8–7,7 %
- limfokela 1,0–3,0 %
- urinska fistula 0,3–15,4 %
- blaga stresna inkontinenca 4,0–50,0 %
- huda stresna inkontinenca 0,0–15,0 %
- erektilna motnja 29,0–100 %
- obstrukcija vratu mehurja 0,5–14,6 %
- obstrukcija sečevodov 0,0–0,7 %
- striktura sečnice 2,0–9,0 %

Radikalno obsevanje prostate

Radikalno obsevanje pri lokaliziranem raku prostate ima enake rezultate glede ozdravljenja in preživetja kot kirurški poseg. Zaradi anatomskih različic prostate je glavni problem zamejtev organa za obsevanje. Pred posegom zato priporočamo 3D-CRT z IMRT ali brez.

Način obsevanja – tele- ali brahiradioterapijo – določi radioterapevt na podlagi možnost in bolnikovega stanja. Pri raku prostate, ki pacienta huje ogroža, običajno dajemo kratkotrajno antiandrogeno terapijo pred in med obsevanjem.

Transperinealna intersticijska brahiradioterapija s permanentnimi vsadki je priporočena pri stadiju cT1–T2a, pri vrednosti Gleason, manjši od 7, PSA pod 10 ng/ml, prostati, manjši od 50 ml, brez poprejšnje transuretralne operacije, ob dobrem pretoku urina in nizkem IPSS.

Obsevanje ležišča prostate takoj po radikalni operaciji v stadiju T3 N0 M0 podaljša čas do biokemičnega recidiva.

Vsekakor je vrednost PSA po radikalni operaciji okoli 0,2 ng/ml treba razumeti kot znak lokalne ponovitve bolezni in je čas za teleradioterapevtski ukrep.

Alternativo zdravljenje lokalnega raka prostate je še kriokirurgija in visoko fokusirani ultrazvok (HIFU).

Pozni zapleti obsevalne terapije so:

- cistitis s hematurijo ali brez nje,
- striktura sečnice,
- inkontinenca urina/blata,
- proktitis,
- kronična driska,
- obstrukcijski ileus,
- erektilna motnja,
- oteklina spodnjih okončin in genitalij.

Hormonska terapija

Rak prostate je v večini primerov hormonsko odvisen in na odtegnitev moškega hormona testosterona običajno sprva tudi reagira. Nimamo še napovednega dejavnika, ki bi nam bil v pomoč pri razlikovanju agresivnega od neagresivnega raka prostate.

Način odtegnitve testosterona je različen.

Najpreprostejši, najcenejši in najbolj radikalen je kirurški poseg, ki mu strokovno rečemo bilateralna orhiektomia: odstranimo tkivo mod. Vsekakor

testosteron upade na kastracijsko raven; ostane ga le 5 %, ki ga izdeluje nadledvičnica.

S hormoni, ki posnemajo naravni gonadotropin, prekinemo produkcijo testosterona na ravni hipotalamo-hipofizne osi. To so agonisti LH-RH. Dajemo jih v obliki depojskih preparatov z injekcijami na nekaj mesecev. V bistvu povzročijo kemično kastracijo. Vprašanje je, če je seveda to tako učinkovito, kot je odstranitev mod.

Peroralni antiandrogeni so zdravila, ki s testosteronom tekmujejo za receptorje in na ta način napravijo apoptozo rakavih celic. Poznamo steroidne in nesteroidne antiandrogene. Steroidni so sintetični derivati hidroksiprogesterona in periferno blokirajo androgene receptorje. Prvi uporabljeni je bil ciproteron-acetat. Ima tudi centralni učinek na hipotalamo-hipofizno os.

Prvi nesteroidni antiandrogen je bil flutamid, ki je aktiven šele s svojim prenovkom. Pogosto ima povzroča diarejo in je tudi hepatotoksičen.

Bikalutamid v monoterapiji 50 ali 150 mg enkrat dnevno je precej pogosta terapija v današnjem času. Ima malo stranskih učinkov na psiho in na erektilno sposobnost, povzroča pa bolečnost in zvečanje prsnih žlez. Nekatere to tako moti, da ga nehajo jemati.

Kombinacijska terapija

- popolna antiandrogena blokada (peroralni antiandrogen skupaj z agonistom LH-RH),
- minimalna antiandrogena blokada (uporaba finasterida ali dutasterida, ki ga sicer uporabljamo pri benigno zvečani prostati),
- intermitentna antiandrogena blokada,
- dodajanje estrogenov,
- nehormonsko zdravljenje – kemoterapija (docetaksel).

Stranski učinki hormonske terapije so:

- *kastracije*: izguba libida, erektilne sposobnosti, vročinski valovi, ginekomastija, kopičenje maščob z izgubo mišične mase, anemija, osteoporozna, izguba kognitivnih sposobnosti;
- *estrogenov*: kardiovaskularna toksičnost, kongestivno srčno popuščanje, cerebrovaskularni dogodki, globoka venska tromboza, pljučna embolija;
- *antiandrogenov*: steroidni – izguba libida, erektilna disfunkcija, redko ginekomastija; pri nesteroidnih ginekomastija (v 70 %).

HORMONSKO NEODZIVNI RAK PROSTATE

Definicija in razvrstitev hormonsko neodzivnega raka prostate (HRPC) sta še vedno predmet raziskav, saj gre očitno za več podvrsti biološkega poteka raka prostate. Z leti vsak rak prostate prej ali slej preide v to zvrst. Morda je pomembna visoka ekspresija gena bcl-2, ki pripomore k dezintegraciji mikrotubulov, in morda prav to sproži antiapoptotični učinek, da rakave celice podivjajo v razrasti.

Odgovor nestrpno pričakujemo, saj bo pripomogel k temu, da bomo lahko intenzivno zdravili le v tistih primerih, ko rak prostate pacienta hudo ogroža, druge primere pa predvsem opazovali.

Izkušnje in klinična praksa kažeta, da je načinov zdravljenja raka prostate veliko. Za nobenega ne moremo trditi ali ovreči, da je najboljši ali najslabši. K bolniku je treba pristopiti individualno in upoštevati njegove potrebe ter zdravnikove možnosti.

LITERATURA

Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2007.