

POGLED UROLOGA NA OBRAVNAVO ZGODNJEGA RAKA PROSTATE

Sandi Poteko

Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

UVOD

Rak prostate postaja čedalje večji zdravstveni problem v moški populaciji. V Evropi je najpogostejši solidni tumor pri moških z incidenco 214/100.000 moških. V Sloveniji je incidenca 134/100.000 moških. Trenutno je rak prostate drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških. Rak prostate je bolezen starejših moških, ki pa ga čedalje pogosteje odkrijemo tudi v mlajši populaciji. V razvitem svetu rak prostate obsega okoli 15 % vseh rakov pri moških, v razvijajočem svetu pa okoli 4 %. Poznanih je nekaj dejavnikov, ki vplivajo na nastanek raka prostate. Znani dejavniki tveganja so starost, rasa in dednost. Tveganje za nastanek je podvojen, če ima rak prostate sorodnik v prvem kolenu. Če imata rak prostate dva ali več sorodnikov v prvem kolenu, tveganje naraste na pet- do enajstkrat. Obstajajo tudi zunanji dejavniki, ki morda vplivajo na napredovanje latentnega raka prostate v klinično obliko raka prostate. Pomen zunanjih dejavnikov, kot so prehrana, alkohol, sevanje, seksualno obnašanje, kronično vnetje, še ni popolnoma razjasnjen.

Diagnostika raka prostate

Diagnostični postopki za dokaz raka prostate so:

- digitorektalni pregled prostate (DRE)
- določitev serumske koncentracije PSA
- transrektalni ultrazvok prostate (TRUZP)
- biopsija prostate ali pregled operativnega vzorca prostate za histološko potrditev raka prostate.

DRE in določitev PSA se opravita v ambulantni osebni zdravnik. Večina rakov leži v periferni coni in so tipni pri DRE, ko je volumen tumorja 0,2 ml ali več. Sumljivi izvid DRE je indikacija za TRUZP in biopsijo prostate.

PSA je označevalec bolezni prostate, ki je specifičen za organ in ne za rak prostate. Vrednost PSA nam je v pomoč v diagnostiki in zdravljenju raka prostate, benigne hiperplazije prostate in tudi vnetja prostate.

Ni še določeno, kaj je normalna vrednost PSA. Trenutno se priporoča kot normalna vrednost < 2–3 ng/ml za mlajše moške.

Indikacije za določitev vrednosti PSA:

- znana vrednost PSA vpliva na zdravljenje LUTS/BPH
- potrditev raka prostate vpliva na zdravljenje raka
- spremljanje uspešnosti zdravljenja BPH in raka prostate
- pričakovana življenjska doba 10 let.

Pred določitvijo vrednosti PSA je treba moškega seznaniti z obolenji prostate in možnostjo potrebe po zdravljenju.

Problem PSA je, da ne razlikuje med agresivno obliko raka prostate in neagresivno obliko raka prostate.

TRUZ prostate in biopsijo prostate opravi urolog. Indikacije za biopsijo prostate so sumljiv DRE in/ali povišana vrednost PSA. Pri odločitvi za biopsijo prostate so pomembni tudi biološka starost moškega, sočasna obolenja in odločitev o možnostih zdravljenja raka prostate.

Biopsijo prostate izvedemo pod transrektalno ultrazvočno kontrolo. Najprej vzamemo bioptične vzorce iz periferne cone 10- do 12-krat. Lahko odvzamemo tudi več vzorcev in iz drugih predelov prostate. Biopsija prostate je ambulantni poseg, vsi bolniki pa pred biopsijo prejmejo antibiotik. Biopsijo prostate lahko tudi večkrat ponovimo.

Zapleti biopsije so hematospermija (37 %), hematurija (14 %), rektalna krvavitev (2,2 %), prostatitis (1,0 %), povišana telesna temperatura nad 38,5 (0,8 %) in urinska retenca (0,2 %). Zdravljenje je konzervativno z občasno potrebo po hospitalizaciji bolnika.

Histološki izvid biopsije prostate

Diagnoza rak prostate je potrjena s histološkim izvidom. Histološki opis poda število zajetih stebričkov, odstotek dolžine zajetega stebrička in seštevek Gleasonove ocene raka prostate. Volumen tumorja je sorazmeren s številom zajetih stebričkov in odstotkom dolžine zajetih stebričkov. Seštevek Gleasonove ocene je standard za diagnozo raka prostate na podlagi biopsije prostate ali kirurško odstranjene prostate. Seštevek po Gleasonu je vsota dveh najpogostejših klonov malignih celic v preparatih. Seštevek zajema vsoto od dva do deset, kjer je deset najagresivnejša oblika raka prostate.

S podatki o DRE, PSA, TRUZP in histološkim izvidom ocenjujemo stanje prostate z rakavim obolenjem. Rak prostate je lahko omejen na prostato (intra-kapsularno obolenje, T1, T2) ali se širi zunaj prostate (ekstrakapsularno obolenje, T3, T4).

TNM-klasifikacija:

- T1 Klinično nemi rak, netipen, neviden z diagnostiko
- T1a Incidentni tumor v manj kot 5 % reseciranega tkiva

- T1b Incidentni tumor v več kot 5 % reseciranega tkiva
- T1c Tumor, ugotovljen z biopsijo (zaradi povišane vrednosti PSA)
- T2 Tumor, omejen v prostati
- T2a Tumor zajema polovico enega lobusa ali manj
- T2b Tumor zajema več kot polovico enega lobusa, a ne obeh
- T2c Tumor zajema oba lobusa
- T3 Tumor se širi preko kapsule prostate
- T3a Ekstrakapsularna širitev tumorja eno- ali obojestransko, vključno z minimalnim zajetjem vratu mehurja
- T3b Tumor zajema semenski vezikuli
- T4 Tumor je fiksiran in se širi v okolna tkiva.

Za oceno zajetja bezgavk (N) in metastaz (M) uporabljamo slikovne diagnostične metode in histološki izvid limfadenektomije ob radikalni prostatektomiji. Zgodnji (omejeni, lokalizirani) rak prostate je obolenje, kjer ocenjujemo, da je rak omejen na prostato in ni dokazanih metastaz. T1c danes zajema 40-50 % na novo odkritih rakav prostate.

Lokalizirani rak prostate

- nizko rizičen (cT1-T2a in GS 2-6 in PSA < 10 ng/ml)
- srednje rizičen (cT2b-T2c ali GS 7 ali PSA 10–20 ng/ml)
- visoko rizičen (cT3a ali GS 8-10 ali PSA > 20 ng/ml).

Zdravljenje lokaliziranega raka prostate

Odločitev o načinu spremljanja ali zdravljenja lokaliziranega raka prostate je odvisna od ocene rizičnosti obolenja, sočasnih drugih obolenj bolnika in pričakovane življenjske dobe bolnika.

Odloženo zdravljenje

Opazovanje in čakanje (watchful waiting, WW) je konzervativni pristop, kjer čakamo na začetek kliničnih težav zaradi raka prostate. Zdravljenje je nato paliativno s transuretralno resekcijo prostate pri obstrukciji ali hormonsko pri metastatski bolezni. WW je opcija zdravljenja lokaliziranega raka prostate pri starejših bolnikih ali bolnikih z omejeno pričakovano življenjsko dobo in nizko rizičnim rakoam prostate (T1-T2, Nx-N0, M0).

Aktivno opazovanje (active surveillance, AS) je zavestna odločitev o odloženem radikalnem zdravljenju. Stanje bolnika aktivno spremljamo in če bolezen napreduje, bolnika radikalno zdravimo. AS priporočamo bolnikom z nizko rizičnim rakom prostate, ki zajema dva ali manj stebričkov ter manj kot 50 %

zajetega stebrička z rakom. Podatki iz študij so s sledenjem, krajšim od 10 let. Bolniki s pričakovano življenjsko dobo, daljšo kot 10 let, in brez radikalnega zdravljenja imajo višjo stopnjo umrljivosti zaradi raka prostate. Napredovanje raka prostate pri bolnikih s tumorjem T2b je v 70 % znotraj petih let.

Odloženo zdravljenje je lahko tudi opcija pri bolnikih s T3-T4 ali M1. Večinoma so to bolniki, ki ne želijo zdravljenja ali ne želijo zdravljenja zaradi stranskih učinkov.

Radikalno zdravljenje

Kirurško zdravljenje raka prostate z radikalno prostatektomijo zajema odstranitev prostate s semenskima mešičkoma in okolnim tkivom, ki naj zagotavlja negativni kirurški rob in po potrebi še obojestransko limfadenektomijo. Pri moških z lokaliziranim rakom prostate in pričakovano življenjsko dobo daljšo kot 10 let se z radikalno prostatektomijo odstrani rakavo obolenje z ohranitvijo kontinence in če je možno tudi erektilne funkcije. Ni starostne omejitve za radikalno prostatektomijo. Ocena pričakovane življenjske dobe je zelo pomembna za odločitev o izvedbi radikalne prostatektomije, saj sočasna obolenja povečujejo tveganje umrljivosti zaradi vzrokov, ki niso v povezavi z rakom prostate. Radikalna prostatektomija je edini način zdravljenja lokaliziranega raka prostate, ki ima boljše splošno preživetje (overall survival, OS) in preživetje zaradi raka (cancer specific survival, CSS) kot konzervativno zdravljenje. Zmanjšana je tudi mortaliteta zaradi raka prostate.

Indikacije za radikalno prostatektomijo:

- nizko rizičen rak prostate
- srednje rizičen rak prostate
- visoko rizičen rak prostate, izbrani bolniki z majhnim volumnom tumorja.

Razširjena pelvična limfadenektomija je indicirana pri bolnikih z vrednostjo PSA nad 10 ng/ml in GS nad 7. Opraviti jo je treba pri bolnikih s srednje rizičnim rakom prostate in možnostjo pozitivnih bezgavk nad 5 % in pri bolnikih z visoko rizičnim rakom prostate.

Radikalna prostatektomija:

- klasična, retropubična radikalna prostatektomija
- laparoskopska radikalna prostatektomija
- robotsko asistirana radikalna prostatektomija
- perinealna radikalna prostatektomija.

Bolnik mora biti pred operacijo obveščen o tveganju radikalne prostatektomije z ohranitvijo nevrovaskularnih snopov in pooperativni povrnitvi erektilne funk-

cije. Radikalno prostatektomijo lahko opravimo s popolno ali delno ohranitvijo nevrovaskularnih snopov pri bolnikih z nizko in srednje rizičnim rakom prostate. Radikalno prostatektomijo brez ohranitve nevrovaskularnih snopov opravimo pri bolnikih z visoko rizičnim rakom prostate. Nevrovaskularne snope je treba odstraniti tudi kadar nismo prepričani v radikalno odstranitev

Pooperativni zapleti radikalne prostatektomije so krvavitev (1-11 %), poškodba rektuma (0-5 %), perioperativna smrt (0-2,1 %), globoka venska tromboza (0-8,3 %), pljučna embolija (0,8-7,7 %), limfokela (1-3 %), fistula, blaga (4-50 %) do huda (0-15 %) urinska inkontinenca, erektilna disfunkcija (29-100 %), fibroza vratu mehurja (0,5-14 %), obstrukcija ureterja (0-0,7 %) in striktura sečnice (2-9 %).

Stopnja pooperativnih in poznih zapletov je nižja, če radikalno prostatektomijo opravi urolog, ki ima veliko operativnih izkušenj s prostatektomijo in v ustanovi z velikim številom opravljenih radikalnih prostatektomij.

Zaključek

Urologi čedalje pogosteje obravnavamo zgodnje oblike raka prostate. V diagnostiki je treba upoštevati indikacije za invazivno diagnostiko za potrditev raka prostate in oceniti potrebo po ponavljanju diagnostičnih postopkov. Določanje vrednosti PSA, ki je specifičen za prostato in ne za raka prostate, je še vedno pomemben diagnostični pripomoček. Trenutno ni testa, ki bi razlikoval neagresivne in agresivne oblike raka prostate. Možnosti za obravnavo, sledenje in zdravljenje zgodnjega raka prostate je več. Radikalna prostatektomija je še vedno edini način zdravljenja lokaliziranega raka prostate, ki podaljša preživetje bolnikov v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem. Bolnik mora biti pred odločitvijo za radikalno prostatektomijo seznanjen z boleznijo, možnostmi in posledicami zdravljenja.

Literatura

1. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1): 10-4.
2. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29(10):1335-41.
3. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6.
4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(18):1708-17.
5. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995 Aug;46(2):205-12.
6. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999 Nov;91(22):1906-7.

7. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug;25(24):3576-81.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.