

Nadzorovano opazovanje (Watchful waiting)

kot možna oblika zdravljenja lokaliziranega raka prostate

Andrej Kmetec

Uvod

Incidenca raka prostate v razvitem svetu in v Sloveniji stalno narašča. Pri nas se je v obdobju 1999–2003 povzpela že na 60,5/100.000 moških (1), kar pomeni skoraj 590 obolelih moških letno. Razširjenost bolezni ugotavljamo na podlagi digitorektalnega pregleda, testa PSA in biopsije prostate. Klinično razlikujemo tri vrste raka: lokalizirani rak, ki je omejen na samo žlezo in ne prehaja njene kapsule, lokalno razširjeni, ki raste prek prostatične kapsule in se širi v območne bezgavke, ter napreduje rak, razširjen v oddaljene bezgavke z zasevki v notranje organe. V zadnjih letih uspemo pri nas na podlagi širokega testiranja PSA že v 60 % odkriti lokaliziranega raka (klasifikacija T1–T2), v svetu pa prek 70 %. (1, 2). Za večino bolnikov z lokalizirano boleznijo je običajna izbira zdravljenja radikalna prostatektomija in obsevanje, ki omogočata dokončno ozdravljenje (3). Ti obliki zdravljenja sta agresivni in imata lahko neprijetne posledice, kot so uhajanje seča, erektilna disfunkcija, radiacijske cistitise in proktitise (4). Aktivno zdravljenje ob drugih pridruženih boleznih lahko bistveno poslabša kakovost bolnikovega življenja. Rak prostate ima nekatere posebnosti, ki ga ločijo od drugih vrst raka. Gre za počasi napredujoč tumor, ki se podvoji v 4–5 letih (5). Kljub naraščanju incidence pa je tveganje, da bo bolezen povzročila smrt, le pri 3–3,5 % bolnikov (6). Povprečen čas, ki mine pri moškem, starem okoli 65 let, z digitorektalno netipnim rakom prostate od diagnoze do smrti, je približno 17 let, kar pomeni, da agresivno zdravljenje ne bo podaljšalo življenjske dobe (7). Skoraj pri tretjini bolnikov z rakom, pri katerih se tumor pri digitorektalnem pregledu ne tiplje in so podvrženi radikalni prostatektomiji, je ugotovljena majhna prostornina raka (pod 0,5 ccm) in nizka stopnja malignosti. Takšni tumorji imajo dolg naravni potek in ne skrajšajo življenja (8). V dobi širokega presejevanja s testom PSA in uporabe raznih oblik PSA (gostota PSA, hitrost PSA) ter s tem povezanih ponovnih biopsij prostate (2) se odkrije predvsem veliko klinično manj pomembnih rakov s PSA med 2 ng/ml in 4 ng/ml; bolniki so podvrženi radikalnemu zdravljenju, ne da bi s tem kaj pridobili.

Kakšna je uporabnost PSA pri mejni vrednosti 3 ng/ml, sta ugotavljala Schröder in Raaijmakers. Od 736 s PSA testiranih moških so pri 126 ugotovili vrednosti PSA nad 3 ng/ml, med temi so z biopsijo odkrili 51 bolnikov z rakom prostate. Občutljivost testa je bila 40,5 % in specifičnost 66,1 % (9, 10). Majhno občutljivost testa PSA potrjuje tudi raziskava, ki dokazuje, da se pri mejni vrednosti nad 2,0 ng/ml lahko zgreši 47,4 % bolnikov, ki bi imeli z biopsijo potrjen rak prostate z Gleasonovim seštevkom < 7 in 24,4 % z Gleasonovo vrednostjo > 7. To so večinoma bolniki s

kliničnim stadijem T1c ali T2a (11). Če so uporabili še gostoto PSA izpod 0,15 ng/ml ob Gleasonovem seštevku 6 pri manj kot treh biopsijah, so pri 79 % bolnikih ugotovili, da je tumor velik 0,5 ccm ali manj (12). Tako razmeroma majhna občutljivost PSA narekuje pogoste in številne biopsije prostate tudi pri majhnih vrednostih PSA. S tem lahko odkrijemo več primerov lokaliziranega raka prostate, ki ima majhno prostornino in nizko stopnjo malignosti, vendar je verjetno klinično manj pomemben. Katan je v seriji bolnikov s stadijem T1c in T2a našel 20 % bolnikov s tako imenovanim indolentnim ali klinično nepomembnim rakom (13). Indolentni rak prostate pa je po Schröderju tista vrsta raka, ki je prediagnosticirana. Prediagnosticiranje vodi v prekomerno zdravljenje, navadno agresivno, ki bolniku bistveno ne koristi, poslabša pa kakovost njegovega življenja. Prediagnosticiranje so raziskovali tudi v evropski študiji presejanja raka prostate pri mejni vrednosti PSA 3 ng/ml in s 4-letnim presejalnim intervalom. Celo pri 53 % moških so našli raka, ki ga sicer nikoli ne bi ugotovili (14). Da test PSA ni vedno edino zanesljivo merilo ugotavljanja raka prostate, se je izkazalo pri obsežni raziskavi preprečevanja raka s finasteridom, ko so v placebo skupini opravili rutinsko biopsijo prostate ne glede na PSA in so pri 24 % preiskovancev odkrili mikrofokuse raka (15). Tako se nam postavlja vprašanje, ali moramo najti vsakega ugotovljivega raka prostate in ali moramo vsakega tudi aktivno zdraviti. Da bi se izognili dilemi prediagnosticiranja in prekomernega zdravljenja indolentnih tumorjev, Schröder priporoča nadzorovano opazovanje (watchful waiting ali active surveillance), vsaj dokler ne uspemo ločiti med agresivnim in manj agresivnim rakom, saj trenutno ni jasno, kako bi razvrstili rak prostate pri moškem s Gleasonovim seštevkom 7 in PSA izpod 3 ng/ml (16).

Odločitev o načinu zdravljenja lokaliziranega raka prostate je odvisna tudi od biološke narave raka. Danes ugotavljamo agresivno obliko raka le posredno z določanjem stopnje malignosti tumorja, merjene po Gleasonu, ter z gibanjem raznih oblik PSA v serumu, zlasti z gostoto in hitrostjo PSA. Bolniki z Gleasonom manj kot 6, PSA 5 ng/ml in stadijem T1c-T2a naj bi bili po Katanovih nomogramih po 5 letih v kar 91 % brez biokemičnega recidiva, zato so bolniki s takšnimi lastnostmi primerni za nadzorovano opazovanje. To pomeni reden nadzor in ob vsakem porastu vrednosti PSA tudi biopsijo prostate. Če ugotovimo napredovanje bolezni, se nemudoma odločimo za aktivno zdravljenje raka.

Nadzorovano opazovanje pred uvedbo PSA

Nadzorovano opazovanje je pred uvedbo testa PSA pomenilo precej defetistični odnos do raka prostate. Rak se

je ugotovil pri simptomatskih bolnikih z digitorektalnim pregledom in pilslepo igelno biopsijo. Navadno je bil že v napredovalnem stadiju, tako da je bilo kirurško zdravljenje z radikalno prostatektomijo le izjemoma možno in združeno s krvavitvijo ter težjimi pooperativnimi zapleti. Običajno zdravljenje je bila transuretralna resekcija, orhidektomija, obsevanje in paliativno zdravljenje, a le ob napredovalih simptomih (17). Kljub temu so se pridobila nekatera spoznanja o naravnem poteku bolezni. Urologi so spoznali, da je za izbrano skupino starejših moških z lokaliziranim rakom prostate nizke stopnje nadzorovano opazovanje sprejemljiva alternativa agresivnejšemu zdravljenju. Pri večini bolnikov pa se je le ugotavljalo postopno stalno napredovanje bolezni.

Nadzorovano opazovanje danes pomeni, da se bolniki redno vsaj na pol leta kontrolirajo, včasih so potrebne tudi pogostejše biopsije prostate. Tak način nima namena opustiti zdravljenja in le nadzorovati bolnika, ampak pravočasno začeti aktivno zdravljenje le tedaj, ko je to potrebno in je dokazano napredovanje bolezni. Torej gre pri nekaterih bolnikih za odložen začetek aktivnega zdravljenja, pri drugih pa ga ni treba nikoli začeti. Za tak pristop zdravljenja se morata odločiti skupno zdravnik in osveščen bolnik.

Današnje pojmovanje nadzorovanega opazovanja (watchful waiting)

S široko uporabo PSA in raznih njegovih oblik ter manjšanjem mejne vrednosti za biopsijo prostate (3 ng/ml in manj) je možno odkriti tiste bolnike z lokaliziranim rakom prostate oziroma minimalno boleznijo, pri katerih bi lahko nadzorovano opazovanje z namenom zdravljenja nadomestilo radikalnejše oblike. Ob ugotovljenem napredovanju bolezni bi takoj začeli aktivno zdravljenje. Bistvena je torej izbira bolnikov, primernih za tako zdravljenje, in ugotavljanje agresivnosti raka na podlagi Gleasonove vrednosti, PSA in klasifikacije TNM. Zlasti hitrost PSA, ki se dvigne za več kot 2 ng/ml letno, ne glede na izhodno vrednost, je pokazatelj agresivnega raka, ki ogroža bolnika. Klotz kot ugodna merila navaja Gleasonovo vrednost, manjšo od 6, PSA manj kot 10 ng/ml in bolezen v stadiju T1c–T2a (18). Isti avtor pri svoji skupini bolnikov z nadzorovanim opazovanjem ugotavlja, da je bilo treba po 6 letih izključiti 34 % bolnikov, pri drugih pa je bilo splošno preživetje po 8 letih 85 %, za bolezen specifično pa celo 99 %. Epsteinova merila so nekoliko strožja. Tumor pri digitorektalnem pregledu ne sme biti tipen, klinični stadij bolezni T1c, gostota PSA manj kot 0,15 ng/ml, Gleasonov seštevek 6 in manj kot 3 pozitivne biopsije pri 12-mestni biopsiji prostate, PSA pa manj kot 10 ng/dl. Po teh merilih naj bi znašala prostornina rakastih celic manj kot 0,5 ccm. Neprimerna merila so: Gleasonov seštevek 7, histološki vzorec 4 ali 5 ter več kot 3 pozitivne biopsije, kar bi kazalo na lokalno razširjeni rak, večji od 0,5 ccm (19, 7). Pri nadzorovanem opazovanju je potreben digitorektalni pregled, določanje PSA vsakih 6 mesecev in enkrat letno biopsija prostate. Epstein je v svoji raziskavi ugotovil, da se je pri manjšem številu bolnikov, ki so bili na nadzorovanem opazovanju, po več kot 15 mesecih spremenil Gleasonov

seštevek s 6 na 7. Vendar je opozoril, da to nikakor ne pomeni, da se tumor z leti lahko dediferencira, ampak kaže, da je začetna biopsija prostate, če je manj kot 12-mestna, zgrešila mesto visoke stopnje raka v prostati (20). Zato se ob začetku opazovanja zahteva biopsija na 12 mestih, tudi na posterolateralnem delu prostate (21). Nadzorovano opazovanje pomeni, da se ob prvem znaku napredovanja bolezni preide na aktivno zdravljenje. To sproži povečanje vrednosti PSA, gostota PSA in hitrost PSA (9), bistveno merilo za aktivno intervencijo pa je biopsija prostate, ki pokaže povečanje vrednosti Gleasonovega seštevka na 7 ali več ter Gleasonovo vrednost 4 ali 5 v posameznem vzorcu (16).

V Carterjevi raziskavi, ki se je strogo držala prej omenjenih meril, je v skupini bolnikov z nadzorovanim opazovanjem prišlo po dveh letih do napredovanja bolezni pri 31 % bolnikov. Pri več kot polovici teh bolnikov je bila narejena radikalna prostatektomija, drugi so prešli na hormonsko zdravljenje. Le pri enem bolniku je bolezen lokalno napredovala, sicer so imeli vsi pozneje aktivno zdravljeni bolniki le lokalizirano obliko bolezni (16). Vloga starosti bolnikov ni povsem razjasnjena. Povprečna starost bolnikov je bila v Carterjevi raziskavi le 65 let (razpon 52–73), vendar je pri tretjini prišlo do napredovanja po dveh letih. Choo in Klotz sta v svoji raziskavi nadzorovanega opazovanja imela bolnike, povprečno stare 70 let; šele po 6 letih je izstopila dobra tretjina bolnikov. Tudi v poznejši Carterjevi študiji nadzorovanega opazovanja bolnikov, mlajših od 70 let, je prišlo po 3,8 leta do napredovanja bolezni skoraj v 70 % (22). Iz tega bi lahko sklepali, da pri višji starosti bolnikov z nizkorizičnim rakom prostate pride do napredovanja bolezni v manjšem odstotku. Pri nas imamo izkušnje le s posameznimi bolniki, ki potrjujejo to domnevo.

Nekatere druge študije nadzorovanega opazovanja so bile manj dosledne v merilih, zato so bili rezultati manj spodbudni ali zavajajoči. Tako je Holmberg primerjal skupini bolnikov, zdravljenih z radikalno prostatektomijo in z nadzorovanim opazovanjem. Ugotavljal je večjo verjetnost smrti zaradi raka prostate in hitrejšega razvoja zasevkov pri skupini z nadzorovanim opazovanjem, medtem ko se v preživetju skupini nista bistveno razlikovali. Vendar je primerjal skupini bolnikov z digitorektalno tipnim rakom in ne le rakom, ugotovljenim na podlagi povečane vrednosti PSA, kar pomeni, da so imeli bolniki verjetno že ob začetku nadzorovanega opazovanja lokalno razširjeno bolezen (23).

Če se držimo strogih vključitvenih meril za nadzorovano opazovanje, je število bolnikov za to zdravljenje razmeroma majhno in še upada. Deloma je vzrok v nepoznavanju narave raka prostate, deloma pa k temu prispeva zboljšana tehnika zdravljenja lokaliziranega raka. Po svetovnih statistikah je med rizičnimi bolniki med 7 % in 8 % takih, ki se odločijo za tako zdravljenje. S širokim presejanjem moške populacije s testom PSA lahko pričakujemo, da se bo število bolnikov s klinično manj pomembnim rakom prostate povečevalo. V veliki meri je odločitev za vrsto zdravljenja odvisna tudi od zdravnika, ki bolnika vodi in mu predstavi vse možne načine zdravljenja,

njegovega sprejemanja, poznavanja dileme in usposobljenosti za vodenje takega nadzora. Urologi v Sloveniji se še ne zavedamo dovolj tega problema, ki se bo pojavil v naslednjih letih. Zato so tudi izkušnje pičle in le pri posameznih bolnikih, ki se jim je treba dodatno posvetiti in razložiti naravo bolezni.

Sklep

S širokim testiranjem PSA, številnimi tudi ponovnimi biopsijami prostate lahko odkrijemo začetnega, lokaliziranega, klinično nenevarnega raka prostate, kar pa vodi v več kot 50 % do prediagnosticiranja (24). S staranjem moške populacije in presejevanjem je ta verjetnost čedalje večja, vse to pa vodi v prekomerno in nepotrebno zdravljenje. Nadzorovano opazovanje je gotovo najprimernejše za starejše moške s sočasnimi boleznimi, ki izpolnjujejo merila ugodnih kliničnih parametrov. Pri mlajših moških, zlasti tistih z mejnimi vrednostmi, kadar sumimo, da bi lahko šlo za agresivnejšo bolezen, kot kažejo klinični izvidi, pa moramo biti zelo previdni. Večina bolnikov, ki razume tak pristop, bo ostala na dolgotrajnem nadzoru, pri čemer je pri teh bolnikih potrebno skrbno sledenje in pogostejše biopsije prostate. Odstotek bolnikov, ki bi umrli zaradi bolezni in so bili le na nadzorovanem opazovanju, se namreč ne razlikuje bistveno od tistih, ki so bili deležni agresivnega zdravljenja kljub dobri prognozi (18). S tem problemom se ukvarjajo trenutno široko zasnovane raziskave, ki kljub »minimalni bolezni« skušajo določiti agresivno naravo raka. Skrbna izbira bolnika in tehtanje med koristmi in škodo, ki bi jo imel zaradi agresivnega zdravljenja, pomaga pri odločitvi za nadzorovano opazovanje bolnika.

Viri

1. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2003, poročilo RR št.45, Ljubljana 2006.
2. Klotz L, Teahan S. Current role of PSA kinetics in the management of patients with prostate cancer. *Eur Urol (Suppl)*; 2006; V 5, 472–8.
3. EAU Guidelines 2005.
4. Gastelblum P, Roelands M, Van Houtte P. External radiotherapy and prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006; V 5: 487–9.
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B e tal. Latent carcinoma of the prostate in autopsy in seven areas. *The International agency for research in cancer; Lyons, France. Int J Cancer* 1977; 20: 680–688.
6. Sakr WA, Grignon DJ. Prostate cancer: indicators of aggressiveness. *Eur urol* 1997; 32 (Suppl): 15–23.
7. Horan AH, McGehee M, mean time to cancer specific death of apparently clinically localised prostate cancer: policy implications for threshold ages in prostate specific antigen screening and ablative therapy. *BJU Int* 2000; 85: 1063–1066.
8. Epstein JI, Walsh PC; Carmichael M, Brender CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368–374.
9. Schröder FH, Alexander FE, Bangma CH, Hugsson J, Smith DS. Screening and early detection of prostate cancer. *Prostate* 2000; 44: 255–63.
10. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, e tal. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range 2,0 to 3,9 ng/ml value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol* 2004; 171: 2245–9.
11. Thompson Im, Ankerst DP, Chi c, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, e tal. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3,0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66–70.
12. Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 2206–2209.
13. Katan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdorfer A, e tal. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003; 170: 1792–7.
14. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujns IW, Damhuis RA, Schroder FH, e tal. Lead times and overdiagnosis due to prostate specific antigen screening estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–78.
15. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, e tal. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215.
16. Schroder FH, de Vries SH, Bangma CH. Watchful waiting in prostate cancer: review and policy proposals. *BJU Int.* 2003 Nov; 92: 851–9.
17. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45: 70–74.
18. Klotz L, Nam R. Active surveillance with selective delayed intervention for favourable risk prostate cancer: Clinical experience and a »number needed to treat« analysis. *Eur Urol Suppl* 5; 2006: 479–86.
19. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002; 167: 1231–1234.
20. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2001, 166: 1688–1691.
21. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Importance of postolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 1112–1116.
22. Carter CA, Donahue T, Sun L, e tal. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4001–8.
23. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, e tal. A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781–789.
24. Schröder FH, Gosselaar C, Roemeling S, Postma R, Roobol JM, Bangma CH. PSA and the detection of prostate cancer after 2005. Part I. *Eur Urol Suppl* 4, 2006: 2–12.