

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI RAKU PROSTATE

Boris Sedmak

Izveleček

Opisani so najpomembnejši diagnostični postopki pri raku prostate. Digitorektalni pregled je še vedno najenostavnejši diagnostični postopek. Opravljen bi moral biti pri vseh moških starejših od 50 let, kot obvezni del splošnega kliničnega pregleda. Prikazan je pomen prostatičnega specifičnega antigena (PSA). PSA omogoča zgodnjo detekcijo raka prostate, tudi če ni drugih znakov in simptomov bolezni. To je pomembno, ker je rak prostate potencialno ozdravljiv le takrat, ko je bolezen omejena na žlezo.

Ultrazvočna preiskava prostate nam omogoča slikovni prikaz prostate in biopsijo prostate za dokončno diagnozo. Drugi diagnostični postopki so pri zgodnji diagnostiki manj pomembni. Pomembni so za zamejevanje bolezni.

Uvod

Incidenca raka prostate v Sloveniji in v svetu narašča (1). V Sloveniji je ena najpogostejših malignih bolezni pri moških, v ZDA pa je na prvem mestu.

Zgodnja diagnostika raka prostate je pomembna, ker le kirurško zdravljenje raka prostate omejenem na žlezo, daje možnost ozdravitve.

Najpomembnejše metode za zgodnjo detekcijo raka prostate so digitorektalni pregled, določanje koncentracije prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v serumu in transrektalna ultrazvočna preiskava prostate. Za dokončno diagnozo je vedno potrebna biopsija prostate. Uretrocistoskopija, ekskretorna urografija, računalniška tomografija, magnetna resonanca, določanje kisle fosfataze, scintigrafija skeleta, slikanje skeleta so pomembne preiskave pri zamejevanju bolezni.

Diagnostika raka prostate

Bolezenska znamenja in znaki

V začetnem stadiju je bolnik lahko brez težav. V primeru zapore seča so težave podobne kot pri benigni hiperplaziji prostate. Z napredovanjem obstrukcije nastopi akutna ali kronična zapora seča. V primeru zapore seča je potrebno bolnika kateterizirati, če pa to ni možno, je potrebna suprabubična punkcija mehurja. Bolnik ima lahko simptome uremije. Zaradi zasevkov ima bolnik bolečine v kosteh, anemijo in limfedem. Hematurija je redkejša. V primeru patološkega zloma hrbtenice lahko nastopi paraplegija.

Digitorektalni pregled prostate

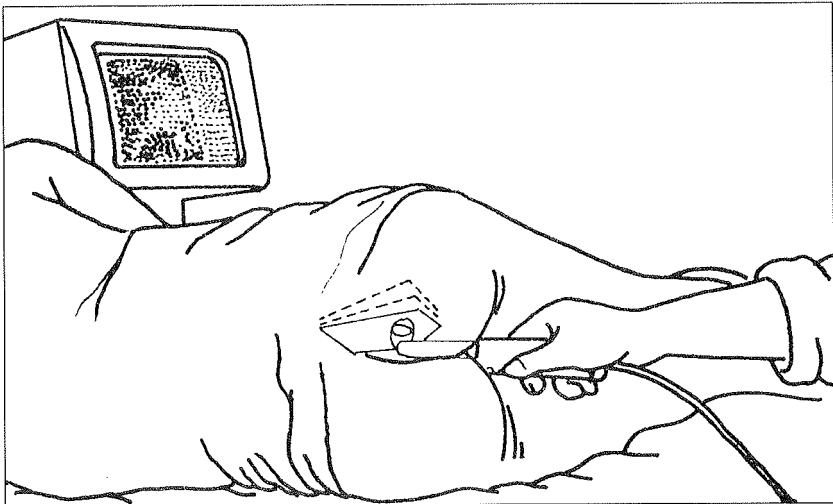
Digitorektalni pregled prostate je še vedno najpreprostejši diagnostični poseg za odkrivanje raka prostate. Tipljemo lahko zatrdlino v prostati, asimetrijo pro-

state ali pa je prostata v celoti trša in neravna. Poglavitna pomanjkljivost transrektalnega pregleda je njegova razmeroma slaba občutljivost pri rakah nizkega stadija (2). Pozitivna napovedna vrednost digitorektalnega pregleda je med 2 in 83%, odvisno od stadija palpiranega raka (3).

Ker incidenca raka prostate po 50. letu starosti strmo raste, bi moral biti transrektalni palpatorni pregled prostate obvezni del splošnega kliničnega pregleda.

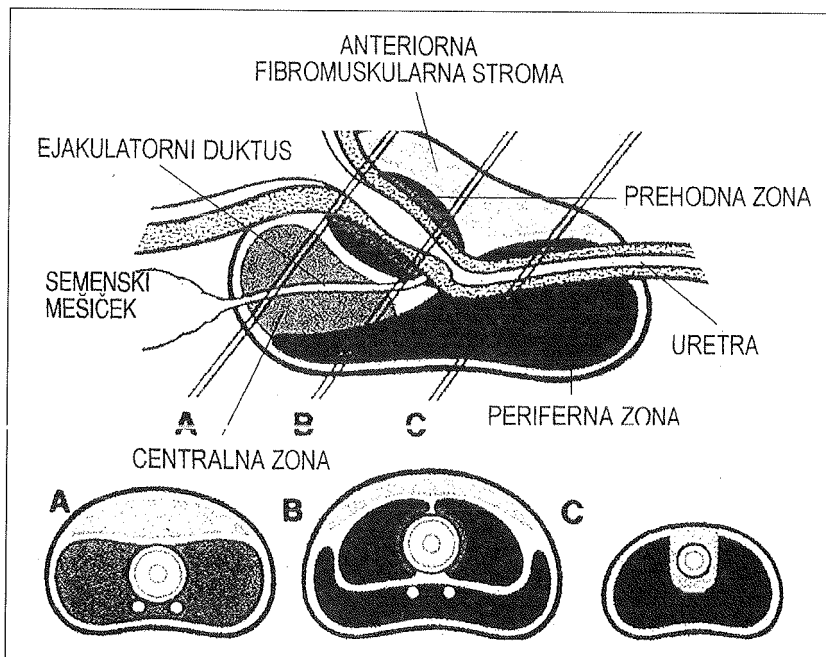
Transrektalna ultrazvočna preiskava prostate

Razvoj tehnike je omogočil izdelavo ultrazvočnih aparatov in sond z dobro ločljivostjo in so priročne za uporabo. Sodobne multiplanske sektorske sonde omogočajo transrektalni pregled prostate v več ravninah, zelo olajšajo biopsijo prostate in omogočajo meritve volumna prostate, kar je pomembno pri diagnostiki in zdravljenju bolezni prostate (slika 1).



Transrektalna ultrazvočna preiskava prostate pokaže ultrazvočno morfologijo prostate in spremembe v transoničnosti. Omogoča odkrivanje raka prostate (4), ocenjevanje razširjenosti (5) in sledenje uspešnosti zdravljenja (6). Največjo vrednost ima pri transrektalni ultrazvočno vodeni biopsiji prostate pri sumu na rak. Mnenja o njeni uspešnosti pri odkrivanju, zamejevanju in sledenju raka prostate so deljena.

Poznavanje normalne anatomije prostate je zelo pomembno za razumevanje patologije žleze, ki jo pregledujemo z ultrazvokom. Anatomijo normalne prostate je opisal McNeal. Ločimo periferno, centralno in prehodno žlezno zono in anteriorno fibromuskularno stromo (slika 2). Neposredna uporaba teh ugotovitev je nekoliko omejena, ker nekaterih anatomskih ugotovitev ni mogoče naravnost prenesti v ultrazvočno sliko prostate (7). Raki prostate so v 60% hipoehogeni. Rak prostate, ki je izo ali hiperehogen, je težko odkriti. Rak



prostate je mogoče odkriti s transrektalno ultrazvočno preiskavo le v periferni zoni in zelo nezanesljivo v prehodni zoni, ki je sama slabo ehogena (4). 80% hipoehogenih področij v periferni zoni je benignih (normalno tkivo, benigna hiperplazija prostate, prostatitis, infarkt prostate, mišično tkivo).

V 70% rak prostate vznikne v periferni zoni, v 60% pa se prikaže kot hipoehogeno področje, večinoma nepravilne oblike blizu prostatične kapsule.

Transrektalna ultrazvočna preiskava prostate nam omogoča tudi meritev volumna prostate.

Prostatični specifični antigen (PSA)

Specifični prostatični antigen je v semenski tekočini odkril Hara s sodelavci leta 1970. Imenoval ga je gama seminoprotein (8). Leta 1979 je Wang s sodelavci izoliral antigen iz prostatičnega tkiva. Osamil ga je iz normalnega prostatičnega tkiva, tkiva benigne hiperplastične prostate in iz rakavega tkiva prostate. V drugem človeškem tkivu ga niso odkrili (9). Antigen je specifičen za prostato in različen od kisle fosfataze. Ker so ugotovili, da je specifičen za prostatično tkivo, so ga imenovali prostatični specifični antigen. Wang s sodelavci je odkril, da je PSA v serumu istoveten s PSA, osamljenim iz prostatičnega tkiva. Še vedno ni pojasnjeno ali je PSA enovita molekula ali pa se pojavlja v različnih oblikah. Verjetno ni enovita molekula z notnimi biokemičnimi lastnostmi. PSA je veljal za visokospecifični encim, ki nastaja predvsem v celicah epitelijske prostatične žleze (9), vendar je Diamandis leta 1994 ugotovil v 29% PSA encimu

podoben encim pri raku dojke (10). Molekula PSA je serinska proteaza z molekularno težo 32.000 - 34.000 daltonov, odvisno od načina meritve. Vsebuje 237 aminokislin in 8% ogljikovih hidratov. V semenski tekočini je v aktivni obliki in cepi seminogelin I in II, ki je izdelek semenskih mešičkov in tako utekočinja semensko tekočino. V serumu je večinoma v neaktivni obliki, vezan na serumske beljakovine alfa-2-makroglobulin in na alfa-1-antihimotripsin, ki sta poglavitna inhibitorja serinskih proteaz v krvi. Oba kompleksa sta stabilna, vendar alfa-2-makroglobulin popolnoma veže PSA, tako da ga ni več možno določiti v serumu, medtem ko kompleks PSA-alfa-1-antihimotripsin lahko določimo. Določen odstotek PSA v serumu je nevezan in tudi ta je verjetno v neaktivni obliki. Ugotavljajo, da je odstotek vezane oblike PSA večji pri raku prostate, kot pri benigni hiperplaziji.

Dejavniki, ki vplivajo na koncentracijo PSA v serumu

PSA ima razmeroma dolgo razpolovno dobo $2,2 \pm 0,8$ dni (Stamey), oziroma $3,2 \pm 0,1$ dni (Oesterling) (11, 12), tako da doseže po radikalni prostatektomiji novo bazalno vrednost šele po dveh do treh tednih. Dnevnega nihanja vrednosti PSA niso opazili (13). Ejakulacija ne spremeni koncentracije PSA. Na koncentracijo PSA v serumu vplivajo vsi večji diagnostični posegi, še posebej biopsija prostate in operacije na prostati (13). Digitorektalni pregled in transrektalna ultrazvočna preiskava prostate imata manjši vpliv na spremembo koncentracije PSA v serumu, vendar kljub temu priporočajo odvzem krvi za določanje PSA teden dni po pregledu (14). Na vrednost PSA vpliva tudi prostatitis. Nekatera zdravila vplivajo na koncentracijo PSA v serumu. Ugotovljeno je bilo, da finasterid po dolgotrajnem jemanju v odmerku 5mg dnevno zmanjša koncentracijo PSA v serumu za 50% (15). Prav tako vpliva na koncentracijo PSA v serumu hormonsko zdravljenje pri raku prostate.

PSA pri presejanju in pri zgodnjem odkritju raka prostate

Obsežne presejalne študije raka prostate so pokazale, da pri zgodnjem odkrivanju raka prostate, določanje PSA skoraj podvoji možnost odkrivanja raka prostate v primerjavi s samo digitorektalno preiskavo (16). PSA ni izdelek rakavega tkiva, temveč žleznihih celic prostate, rakavih in nerakavih, zato je normalno vrednost težko določiti (17). Ugotovljeno je bilo precejšnje prekrivanje vrednosti serumskega PSA pri moških z rakom in benigno hiperplazijo prostate, še posebno pri nizkih stadijih raka prostate. Z zvečanjem mejne vrednosti zvečamo specifičnost in zmanjšamo občutljivost in nasprotno. Kljub temu večina avtorjev in proizvajalcev monoklonskih PSA testov ima vrednost, manjšo od 4 ng/ml v serumu za normalno. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da enota rakavega tkiva prostate bolj zviša koncentracijo PSA v serumu kot enota nerakavega tkiva (18). Zaradi precejšnega prekrivanja vrednosti serumskega PSA pri moških z benigno hiperplazijo in rakom prostate, še posebej pri nizkih stadijih in posledično razmeroma majhno občutljivostjo in specifičnostjo PSA testa, so bile predlagane metode, ki bi te pomanjkljivosti zmanjšale:

PSAD (PSA density ali gostota PSA), ki jo izračunamo tako, da vrednost PSA delimo z volumnom prostate;

PSA hitrost, kjer ugotavljamo časovne spremembe koncentracije PSA v serumu;

PSA, prilagojen starosti bolniku, kjer s starostjo mejne vrednosti PSA večamo; ugotavljanje odstotka proste ali vezane oblike PSA; z uporabo PSA in transrektalne ultrazvočno vodene biopsije prostate, se je skoraj podvojila možnost odkrivanja raka prostate v zgodnjih stadijih.

PSA in ugotavljanje razširjenosti raka prostate

Pravilna ugotovitev stadija raka prostate je izrednega pomena, ker je potencialno ozdravljiv le rak, omejen na prostato (19). Koncentracija PSA v serumu je sorazmerna s kliničnim stadijem, volumnom tumorja in patološkim stadijem, vendar sam PSA ni dovolj specifičen, da bi lahko samo z njim natančno ugotavljali stadij (20).

Biopsija prostate

Za dokončno diagnozo raka prostate je potrebna histološka ali citološka potrditev (21).

Biopsija prostate je lahko aspiracijska transrektalna vodena digitalno, pri kateri dobimo material za citološko preiskavo, ali pa transrektalna ultrazvočno vodena s posebno iglo za odvzem materiala za histološko preiskavo. Transperinealna biopsija prostate, vodena ultrazvočno ali pa digitalno, se opušča, ker je za bolnika boleča (22). Indikacije za transrektalno ultrazvočno vodeno biopsijo prostate so pozitiven digitorektalni pregled ali pa vrednost PSA nad 4 ng/ml. Transrektalna ultrazvočno vodena biopsija prostate je lahko usmerjena ali pa sistematična. Pri sistematični biopsiji prostate so biopsijska mesta sistematično razporejena. Priporočljivo je narediti 6 biopsij obojestransko na vrhu, sredini in na bazi prostate. Tako lahko ugotovimo netipne rake prostate, lahko ocenimo volumen raka, njegovo lokalizacijo in gradus. S to metodo lahko ugotovimo razmeroma majhne rake prostate.

Računalniška tomografija, magnetna resonanca, scintigrafija skeleta, slikanje skeleta, ekskretorna urografija uretrocistoskopija in določanje kisle fosfataze so pomembne preiskave pri zamejavanju bolezni.

Računalniška tomografija in nuklearna magnetna resonanca

Obe preiskavi dajeta možnost zamejitve bolezni. Majhne tumorje v žlezi računalniška tomografija ne odkrije. Bolj je zanesljiva pri raku prostate, ki se širi v okolico preko kapsule. CT preiskava pokaže spremembe periprostatičnega tkiva in okolice.

Magnetna resonanca nam lahko pokaže že manjše tumorje, ki so omejeni na žlezo, vendar to ni priskava, ki bi bila primerna pri začetnih diagnostičnih postopkih, ker je draga in manj dosegljiva. Dobro nam pokaže anatomsko strukturo prostate in periprostatično tkivo. Še boljše rezultate dosežemo z endorektalno tuljavo (23).

Scintigrafija skeleta

S scintigrafijo skeleta lahko odkrivamo metastaze v kosteh že zelo zgodaj. Metastaze so običajno osteoblastne in se kažejo kot zvečano kopičenje radioaktivno označenih fosfatov. Izotop se kopiči v področju kosti, kjer je pres-

nova živahnejša. Je zelo občutljiva, a razmeroma nespecifična metoda. Razen zasevkov, so taka mesta še vnetne bolezni, poškodbe in degenerativna obolenja kosti (24, 25).

Rentgenska preiskava skeleta

Preden opazimo spremembe na rutinskem radiogramu skeleta, mora biti s tumorskim tkivom zamenjano vsaj 30 - 50 % kostnega tkiva. Preiskava je bolj specifična kot scintigrafija skeleta, vendar manj občutljiva. Normalen rentgenski izvid zato ne izključuje zasevkov (24, 25).

Ekskretorna urografija

Z ekskretorno urografijo predvsem prikažemo morfologijo sečil. Primerna je pred radikalno prostatektomijo, kot dodatna preiskava. Pri napredovalem raku nam pokaže morebitno hidronefrozo zaradi vraščanja raka proti ostijem ureterja.

Uretrocistoskopija

Z uretrocistoskopijo ugotavljamo rzširjenost raka prostate v predel vratu in trigonuma mehurja. Prav tako je potrebna pred transuretralno resekcijo prostate. Transuretralno resekcijo prostate naredimo kot paliativen poseg v primeru retence urina, zaradi obstrukcije pri napredovali bolezni.

Kisla fosfataza

Encim kisló fosfatazo so odkrili leta 1924 v eritrocitih. Leta 1938 je Gutman odkril kisló fosfatazo v serumu in povečano aktivnost encima na mestu kostne metastaze raka prostate (26). Aktivnost encima kisle fosfataze je največja v žleznem epiteliju prostate, vendar je ugotovljiva prav tako pri raku dojke, želodca, kolona, pri multiplem mielomu, levkemijah, osteosarkomu, hepatitisu in cirozi.

Kot presejalni test in test za zgodnje odkritje raka prostate, določanje kisle fosfataze ni primerno, ker je pri začetnem stadiju raka prostate vrednost kisle fosfataze v serumu večinoma normalna. Pogosto je vrednost lažno pozitivna zaradi drugih bolezni, ki zvečujejo vrednost kisle fosfataze. Pri zvečani vrednosti kisle fosfataze pri bolniku, ki ima rak prostate, so prisotne metastaze v skoraj 100%. Danes je določanje kisle fosfataze primerno le pri bolnikih, pri katerih nameravamo napraviti radikalno prostatektomijo. Vrednosti nad normalo nam skoraj zagotovo pokažejo, da je bolezen že razširjena in operacija ni indicirana (26).

Zaključek

Zgodnja diagnostika raka prostate je pomembna, ker je le rak prostate omejen na žlezo ozdravljiv. Pri zgodnji diagnostiki raka je digitorektalni pregled izredno pomemben pri vseh moških starejših od 50 let. Preiskava je enostavna in poceni. Določanje vrednosti PSA ima velik pomen, ker s to preiskavo lahko odkrijemo rak prostate v začetnem stadiju, ko še ni tipen ali viden s transrek-

talno ultrazvočno preiskavo. Pomembno je najprej ugotoviti koncentracijo PSA v serumu in šele nato predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo PSA v serumu. Transrektalna ultrazvočna preiskava je pomembno dopolnilo digitorektalnemu pregledu. Največjo vrednost ima pri transrektalni biopsiji prostate, ko nam omogoča natančno punkcijo želenega mesta. Prav tako je pomembna natančna ugotovitev razširjenosti raka prostate pred radikalno prostatektomijo, ki je indicirana le pri raku omejenem na žlezo.

Literatura

1. Pompe - Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka prostate v Sloveniji. V: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
2. Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 459 - 65.
3. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CJ et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146 - 54.
4. Lee F, Torp-Pedersen ST, McLeary RD. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 663 - 73.
5. Perrin P. Transrectal ultrasound for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 1992; 2: 344 - 7.
6. Muldoon L, Resnick MI. Results of ultrasonography of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 693 - 702.
7. Villers A, Terris MK, McNeal JE, Thomas TA. Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomic variations. *J Urol* 1990; 143: 732 - 8.
8. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Leg Med* 1971; 25: 322 - 4.
9. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159 - 63.
10. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 301 - 10.
11. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909 - 16.
12. Shellhamer PF, Wright GL. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 597 - 606.
13. Oesterling JE. Prostate specific antigen : a critical assesment of the most useful tumormarker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907 - 32.
14. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA et al. Effects of rectal examination, prostatic masage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; 147: 810 - 4.

15. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1993; 20:627 - 36.
16. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283 - 90.
17. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB et al. Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50 - 74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1995; 76: 346 - 50.
18. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817 - 21.
19. Shröder FH, van den Ouden D, Davidson P. The limits of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *European Urology Update Series* 1992; 1: 18 - 23.
20. Oesterling JE. Prostate specific antigen. *Cancer* 1995; 75: Suppl: 1795 - 804.
21. Mašera A, Ovčak Z. Patohistološka diagnostika karcinoma prostate. V: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
22. Pedersen-Torp ST, Lee F. Transrectal biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 703 - 12.
23. Brenčič E. Tumor prostate - diagnoza in zamejitev bolezni s CT in MR. V: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
24. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders, 1992: 1159 - 99.
25. Budihna N, Milčinski M. Nuklearno medicinske preiskave pri bolnikih s karcinomom prostate. In: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
26. Lowe FC, Trauzzi SJ. Prostatic acid phosphatase in 1993. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 589 - 95.