

Obravnava raka prostate – pogled urologa

Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Rak prostate je v Sloveniji na prvem mestu po pogostosti med vsemi raki pri moških. Namen prispevka je obravnava modernih spoznanj in usmeritev pri diagnostiki in urološkem kirurškem zdravljenju raka prostate. Opisani so epidemiologija, etiologija, diagnostika in kirurško zdravljenje raka prostate.

Epidemiologija in etiologija

Rak prostate je v svetu drugi najpogostejše odkrit rak pri moških, medtem ko je v Sloveniji na prvem mestu z 20,8-% deležem vseh primerov novoodkritega raka pri moških v letu 2016 (1, 2). Incidenca raka prostate se povečuje s starostjo, poznane so tudi nekatere genetske povezave, kjer se rak prostate pojavlja v družinah. Raziskujejo tudi vpliv drugih telesnih dejavnikov (metabolni sindrom, sladkorna bolezen, debelost), okoljskih dejavnikov (nočno delo, izpostavljenost kadmiju, kajenje tobaka) in prehrane (alkoholne pijače, mlečni izdelki, ocvrta hrana) (3).

Diagnostika

Rak prostate v začetnih stadijih redko povzroča specifične simptome. Retenca urina, hematurija, hidronefroza z ledvično insuficienco zaradi zapore sečevodov, bolečine v kosteh zaradi zasevkov in anemija so značilni za lokalno napredovali in metastatski rak prostate. Z uvedbo tumorskega označevalca za prostato specifičnega antigena (PSA) v začetku 90. let prejšnjega stoletja je prišlo do izrazitega premika stadija novoodkritega raka prostate k nižjim, kar je omogočilo razvoj lokalnega zdravljenja z namenom ozdravitve (4, 5).

Po trenutno veljavnih smernicah Evropskega urološkega združenja (angl. *European Association of Urology*, EAU) sta še vedno prvi metodi za postavitev su-

ma na raka prostate digitorektalni pregled ter meritev PSA v serumu (3). Tipne nepravilnosti (čvrst vložek ali asimetrija lobusov) pri digitorektalnem pregledu so absolutna indikacija za biopsijo ne glede na PSA (6). Povišana vrednost PSA je prav tako indikacija za biopsijo prostate ne glede na izvid digitorektalnega pregleda, pri čemer se moramo zavedati, da je PSA označevalec, specifičen za organ (prostato) in ne za bolezen (rak prostate). Tako je vrednost PSA lahko povišana tudi pri vnetju ali benignem povečanju prostate, kar otežuje klinično odločanje (6). Verjetnost za raka prostate se zvišuje zvezno z zviševanjem vrednosti PSA. Tako je možnost, da ima bolnik z vrednostjo PSA med 0,0 in 0,5 ng/ml raka prostate, 6,6 %, pri vrednosti PSA med 3,1 in 4,0 pa 26,9 %, vendar pa je verjetnost za klinično pomembni rak prostate v tem intervalu PSA samo 6,7 % (7).

Tako se postavi vprašanje, pri katerih bolnikih je odkrivanje nesimptomatskega raka prostate sploh smiselno. Pretežno je rak prostate počasi napredujoča bolezen. Od začetnega lokaliziranega stadija do metastatske bolezni preteče neredko več kot 10 let. Klinično pomemben rak prostate je tisti rak, ki bo v pričakovani življenjski dobi bolnika povzročil pomembne zdravstvene težave ali smrt bolnika. Priporočila EAU so se tako odmaknila od navajanja zgornje starostne meje, pod katero je diagnostika in kurativno zdravljenje smiselno, in vse bolj poudarjajo individualizirano oceno bolnikovega splošnega stanja in pričakovane življenjske dobe ter promovirajo dejstvo, da odkrivanje raka prostate ne sme samodejno pomeniti tudi aktivnega zdravljenja pri posameznikih, ki od zdravljenja ne bodo imeli koristi (3).

Trenutno veljavne smernice EAU priporočajo zgodnje odkrivanje in presejanje pri dobro obveščenih moških, ki imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj 10–15 let. Merjenje PSA naj bi pričeli pri moških, starejših od 50 let, v splošni populaciji ter nad 45 let pri moških z anamnezo raka prostate v družini in pri moških črne rase. Glede na izhodiščno vrednost PSA je potrebno spremljanje na 2 leti, če je PSA > 1 ng/ml, pri moških, starih nad 40 let, oz. če je PSA > 2 ng/ml, pri moških, starih nad 60 let. Če je PSA nižji od teh vrednosti, je priporočljiv interval kontrole vrednosti PSA 8 let (3).

Zaradi nespecifičnosti merjenja vrednosti PSA pri diagnostiki raka prostate imamo na voljo več dodatnih kazalcev, ki jih izračunamo na osnovi vrednosti PSA, kot so gostota PSA, dinamika rasti PSA, podvojitveni čas ter razmerje med prostim in skupnim PSA, ki pa k vprašanju »Ali gre pri bolniku za raka

prostate?« ne dodajo dovolj informacij in so klinično redkeje v uporabi (3). Se pa vse bolj uporabljajo drugi tumorski označevalci, ki ne temeljijo na PSA. V prejšnjem desetletju so pričeli z uporabo urinskega testa PCA3, njegov naslednik pa je urinski test SelectMDX, ki na osnovi prisotnosti mRNA za HOCX in DLX1 napove verjetnost za prisotnost raka prostate in verjetnost, da je ta rak klinično pomemben (8, 9). Test SelectMDX je dostopen tudi v Sloveniji, vendar stroški njegove uporabe še niso pokriti s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Ob sumu na raka prostate naredimo potrditveno biopsijo s transrektalno ali transperinealno metodo, ki sta po uspešnosti medsebojno primerljivi, vendar je za transperinealno metodo potrebna splošna anestezija, zaradi česar v Sloveniji te diagnostične metode praktično ne izvajamo (10). Za zmanjšanje števila negativnih (nepotrebnih) biopsij pri moških z vrednostjo PSA med 2 in 10 ng/ml smernice EAU priporočajo uporabo nomogramov, slikovne diagnostike ali dodatnih serumskih oz. urinskih testov (3).

Transrektalna ultrazvočna (UZ) preiskava je premalo občutljiva, da bi samo na osnovi UZ-videza prostate ugotavljali prisotnost raka, zato se je v zadnjih 5 letih močno povečala uporaba multiparametričnega magnetnoresonančnega slikanja prostate (angl. *multiparametric magnetic resonance imaging*, mpMRI), ki združuje T2 obtežene sekvence vsaj še z eno izmed metod funkcionalnega slikanja (DWI (angl. *diffusion-weighted imaging*), spektroskopija). Na osnovi mpMRI radiolog razvrsti lezije v prostati v enega izmed 5 razredov po sistemu PI-RADS (11). Razredi PI-RADS 3 do 5 pomenijo dovolj veliko tveganje za klinično pomemben rak prostate, da je smiselna ciljana biopsija teh sprememb. V letu 2019 je bilo v smernice EAU dodano priporočilo, da se slikanje z mpMRI opravi pred prvo ali ponovljeno biopsijo prostate pri bolnikih, ki so imeli postavljen sum na raka prostate z digitorektalnim pregledom in/ali določitev vrednosti PSA. Če so na mpMRI vidne spremembe PI-RADS 3 ali več, je indicirana biopsija, sicer pa zgolj, če je klinični sum res visok po pogovoru z bolnikom (3). Na ta način se bistveno zniža število sistematskih biopsij pri moških, ki nimajo raka, in zelo verjetno se bo način diagnostike v bližnji prihodnosti zaradi uporabe mpMRI v kombinaciji z urinskimi ali serumskimi markerji še dodatno spremenil, kar bo še dodatno zmanjšalo število biopsij prostate z negativnim rezultatom.

Ob sumu na lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen so na mestu dodatne slikovne preiskave, in sicer računalniška tomografija trebuha in prsnega koša, PET-CT (angl. *positron emission tomography – computed tomography*) celega telesa

z F18 holinom ali PSMA (angl. *prostate-specific membrane antigen*) ter scintigrafija skeleta.

Zdravljenje

Zdravljenje raka prostate individualno prilagodimo bolnikovemu splošnemu stanju, željam, pričakovani življenjski dobi in izvidom preiskav, ki smo jih uporabili med diagnostičnim postopkom.

Pri aktivnem opazovanju, pri katerem z lokalnim zdravljenjem, ki ga bomo kasneje izvedli z namenom ozdravitve, čakamo ter spremljamo gibanje PSA ter ponavljamo biopsijo prostate in mpMRI. Primerno je za bolnika, katerega pričakovana življenjska doba je nad 10 let in ima nizkorizičen rak prostate. Nadzorovano čakanje pa pride v poštev pri bolnikih s krajšo življenjsko dobo ne glede na stadij raka prostate, kjer z zdravljenjem odlašamo z namenom odlaganja stranskih učinkov zdravljenja, ki je v končni fazi paliativno in ne ozdravitveno. Cilj je v obeh primerih ohranjanje oziroma podaljševanje kakovosti življenja (12).

Pri zdravljenju z namenom ozdravitve sta na voljo kirurško zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem, medtem ko veljajo krioterapija, visoko intenzitetni fokusirani ultrazvok (angl. *high-intensity focused ultrasound*, HIFU) ter fokalna terapija še vedno za eksperimentalne in naj bi se po priporočilih izvajale zgolj v sklopu kliničnih raziskav (3).

Pri kirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve naredimo radikalno prostatektomijo, pri kateri odstranimo prostato s semenskimi mešički ter regionalne bezgavke v obturatorni jami in ob zunanem ter notranjem iliakalnem žilju. Odstranitev bezgavk sicer ne vpliva na preživetje, poda pa dodatne informacije pri ugotavljanju razširitve bolezni (13). Odstranitev bezgavk je indicirana, kadar je z nomogramom izračunana verjetnost zajetosti bezgavk nad 5 % (14).

Najpomembnejši rezultati kirurškega zdravljenja so onkološki rezultat (prisotnost pozitivnih kirurških robov), stopnja urinske (in)kontinence ter stopnja erektilne disfunkcije. Več raziskav je primerjalo te rezultate med možnimi kirurškimi metodami (odprta, robotska in laparoskopska operacija), vendar jasne prednosti v katerem koli zgoraj omenjenem rezultatu nima nobena metoda. Zagotovo pa sta v prednosti laparoskopski in robotski način odstranitve pros-

tate v luči manjše izgube krvi in posledično manj transfuzij, krajše hospitalizacije, manjših pooperativnih bolečin ter boljšega kozmetičnega rezultata (3, 15).

Zaključek

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških. Smisel uvajanja novih metod diagnostike je identifikacija klinično pomembne bolezni pri bolnikih, ki bodo od zdravljenja imeli izboljšano kakovost življenja in podaljšano preživetje. Rezultati raziskav uspehov zdravljenja z manj invazivnimi metodami bodo verjetno v nabor kirurškega in obsevalnega zdravljenja dodali še kakšno novo metodo.

Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E359–86.
2. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2019. p. 104.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SI-OG Guidelines on Prostate Cancer 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Ed. Arnhem: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987; 317 (15): 909–16.
5. Bernstein LH, Rudolph RA, Pinto MM, et al. Medically significant concentrations of prostate-specific antigen in serum assessed. *Clin Chem*. 1990; 36 (3): 515–8.
6. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007; 70 (6): 1117–20.
7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350 (22): 2239–46.
8. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008; 179 (4): 1587–92.
9. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol*. 2016; 70 (5): 740–8.
10. Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23322–36.
11. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016; 69 (1): 16–40.
12. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015; 25 (3): 232–7.
13. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2017; 72 (1): 84–109.
14. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012; 61 (3): 480–7.
15. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD009625.