

Zgodnje odkrivanje, zdravljenje in spremljanje bolnikov z rakom prostate

Ciril Oblak

Klinični oddelek za urologijo, Klinični center Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Rak prostate (RP) je v razvitejših evropskih deželah pogosta bolezen z incidenco okrog 4% in mortaliteto okrog 2%. Res je, da veliko starejših moških za to bolezen zboli, vendar zaradi nje ne umre. Rak prostate je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških. Najpomembnejša rizična dejavnika sta starost in dednost. Ključna diagnostična preiskava je določitev serumskega prostatičnega specifičnega antigena (PSA), vendar je dokončna diagnoza mogoča le s histološko potrditvijo pri biopsiji pridobljenega tkiva žleze.

Zaključki. S pregledovanjem moških, z namenom zgodnjega odkrivanja RP, običajno začnemo po 50. letu starosti, ob genetski obremenjenosti 10 let prej. Pomembno je, zlasti pri mladih moških, da bolezen odkrijemo v začetnem, še ozdravljivem stadiju, sicer je napoved poteka bolezni praviloma slaba. Napredovali rak prostate lahko zdravimo na različne načine, vendar se največkrat po nekaj letih pojavi neodzivnost bolezni na zdravlila. Glavni orodji za spremljanje bolezni sta vrednost PSA in ugotavljanje ter preprečevanje napredovanja bolezni.

Ključne besede: prostata, novotvorba – diagnostika – zdravljenje; spremljanje

Uvod

Rak prostate (RP), pogosto imenovan tudi "bolezen s sto obrazi", je bistveno pogostejša pri starejših moških. Njena značilnost je tudi, da je pri mlajših praviloma zelo agresivna. Žal jo pri mlajših moških še vedno le izjemoma odkrijemo v zgodnjem, ozdravljivem obdobju in ima zato razmeroma zelo slabo napoved poteka bolezni. V Evropski skupnosti (EU) računajo,

da je verjetnost zboletja za rakom prostate (incidenca) pri 75 let starih moških okrog 4%, mortaliteta zaradi te bolezni pa 2%. Veliko moških umre z in ne zaradi raka prostate. Zanimiv je podatek, ki ga je objavil Nacionalni inštitut raka v ZDA novembra 1996, da se je od leta 1994/5 umrljivost zaradi raka prostate v ZDA zmanjšala za 6,3%¹. V ZDA uporabljajo določitev serumskega prostata specifičnega antigena (PSA) že od leta 1984, ko so ga določili le pri 5,1%, leta 1994 pa že pri 60,6% vseh novodkritih RP². Podoben podatek o upadanju smrtnosti so objavili tudi na Tirolskem, kjer presejajo s pomočjo PSA od leta 1993 in na Irskem³. Nekoliko prezgodaj je,

Avtorjev naslov: doc. dr. Ciril Oblak, dr.med., Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 522 4277; faks: + 386 1 522 3233; e-pošta: ciril.oblak@kclj.si

da bi to zmanjšanje lahko pripisali zgolj zgodnejšemu odkrivanju bolezni in s tem povezanim uspešnejšim zdravljenjem. Po nekaterih podatkih je ob odkritju vsaj 60% tumorjev v stadiju T2 (lokalno omejenih), vendar je vsaj polovica histološko slabo diferenciranih. Ob postavitvi diagnoze se relativna prevalenca bolezni v stadiju T3 sicer manjša, po nekaterih podatkih je v Evropi le še 10%, vendar absolutno število bolnikov z rakom v stadiju T3 ostaja slej ko prej nespremenjeno⁴.

Povprečna starost moških, ki umrejo zaradi RP je po dostopnih podatkih med 77 in 80 letom², kar se bistveno razlikuje od starosti, pri kateri bolniki umirajo zaradi kolorektalnega karcinoma ali raka na prsih.

Epidemiologija, dejavniki tveganja in preventiva

Značilno za to bolezen je, da zaradi bolj intenzivnega diagnostičnega postopka, ponekod celo presejanja, ugotavljajo več novih primerov bolezni, vendar upadanje smrtnosti ne spremlja porasta novoodkritih bolezni². Po podatkih registra bolezni v EU odkrijejo vsako leto 85 000 novih primerov bolezni, vendar je incidenca različna v posameznih državah EU, prednjači Skandinavija, predvsem Švedska⁵. V Sloveniji je bila incidenca dolga leta okrog 200, leta 1991⁶ je bila 234 zadnja leta pa tudi pri nas raste, saj so leta 2004 prijavili več kot 600 novih primerov.

Starost

Dejavniki, ki vplivajo na razvoj RP so, razen dveh, le slabo znani. Že dolgo je znano, da je bolezen z napredovalo starostjo pogostejša. Nepisano pravilo je, da če moški živi dovolj dolgo, zagotovo dobi tudi raka na prostati.

Dednost

Poleg starosti je najpomembnejši dejavnik dednost. Če ima bolezen brat ali oče, je tveganje podvojeno, če pa zbolita dva bližnja sorodnika, je tveganje večje za 5-11 krat⁷. Po podatkih Carterja 0,6% belcev nosi v genskem zapisu mutirane alele enega ali več predisponirajočih genov. To pomeni, da je pri njih doživljenjsko tveganje za raka 88%, v primerjavi z zdravimi aleli, kjer je tveganje le okrog 5%⁸. Odkrili so tudi že predilekcijska mesta na kromosomih, ki jih je več, vendar izgledajo pomembna le nekateri, predvsem na kromosomu X, manj na kromosomih 1, 8, 10 in 12⁹.

Prostatična intraepitelialna neoplazija (PIN)

Danes štejemo PIN za prekancerozo RP. Prva sta fenomen histoloških sprememb s proliferacijami celic v prej obstoječih tubulih in prekinitve bazalne membrane opisala Bostwick in Brawer že leta 1987¹⁰. Ločimo več oblik od nizke stopnje do zgodnjega invazivnega RP¹¹⁻¹³. PIN praviloma še ne pomeni invazivnega RP, ob naraščajočih vrednostih PSA pa lahko sumimo, da je pravi rak nekje v prostati že nastal. Danes je uveljavljena trditev, da je glede napovedi pojava RP pomebnejša razširjenost (multifokalnost) PIN visoke stopnje, kot pa zgolj njena prisotnost¹⁴.

Prehrana

Način prehranjevanja je nezanesljiv napovedni znak, čeprav naj bi po nekaterih podatkih prehrana z veliko živalskimi maščobami in rdečega mesa vplivala na razvoj raka. To potrjujejo predvsem epidemiološki podatki o zbolevanju Japoncev in afriških črncev, ki zbolevali bistveno pogosteje, če se preselijo v ZDA¹⁵. Podatki o pogostosti RP so v skladu s pogostostjo zbolevanja raka na kolonu, ki pa ima bolj jasno povezavo s prehrabeniimi navadami¹⁶. Zato sklepa-

jo, da ima dieta z veliko živalskih maščob tudi učinek na nastanek RP. Nasprotno naj bi prehrana z veliko likopena (paradižnik) in rastlinskimi estrogeni (soja, brokoli, cvetača) ter selenom preprečevala nastanek in razvoj bolezni. Vloga prehrane, bogate s karoteni in retinoidi ni povsem jasna, najverjetneje pa ne vpliva preventivno, prej nasprotno.

Okolje naj bi vplivalo predvsem na prehod latentne v klinično obliko RP.

Preostali možni dejavniki tveganja

Vazektomija, način spolnega življenja, poklic in benigna prostatična hiperplazija naj na nastanek RP ne bi imeli vpliva. Povsem jasno je, da v odsotnosti (dihidro)testosterona nastanek RP ni možen, kar dokazujejo podatki o evnuhah.

Simptomi in značilnosti

Simptomi raka prostate so v začetnem obdobju povsem nemi, kasneje v popolnosti posnemajo simptome obolenja spodnjih sečil kot pri benigni prostatični obstrukciji (BHP). Morda je edina razlika ta, da včasih nastopi nenadna retenca seča, ne da bi za to lahko ugotovili sprožilni dejavnik, kot ga običajno najdemo pri BHP. Druga razlika, ki je zgolj statistična, je, da se hematurija pri nenapredovalem RP pojavi manjkrat kot pri BHP. V kasnejšem obdobju bolezni se simptomom poleg tistih, ki so značilni za infravezikalno obstrukcijo, pridružijo še tisti, ki so posledica zasevkov, predvsem bolečine v kosteh. Zakaj RP zaseva tako pogosto prav v kosti, je odgovoril že Paget leta 1889¹⁷, ko je opisal specifično »*seed and soil*« lastnost medsebojnega vpliva celic kosti in RP (podobno kot pri semenu in prsti), poleg tega pa verjetno celice RP selektivno prodirajo v kostnino, za razliko od ostalih tkiv¹⁸.

Diagnostični postopek

Diagnostični postopek, ki ga uporabljamo za odkrivanje RP, je enak tistemu, ki ga sicer rutinsko uporabljamo za prepoznavanje BHP. Ključni preiskavi sta digitalni rektalni pregled in določitev serumske koncentracije PSA. Specifičnost PSA ni povsem dobra, saj je lahko zvečan tudi pri vnetjih, po biopsiji, digitalnem rektalnem pregledu in po spolni ali nekaterih drugih fizičnih aktivnostih. Nanj vplivajo tudi volumen prostate, starost, hiperplazija in PIN¹⁹. Ob patološkem izvidu rektalnega pregleda, ob zvečani vrednosti PSA ali če z ultrazvočno preiskavo najdemo sumljive spremembe v prostati, nadaljujemo s transrektalnim ultrazvočnim pregledom prostate in ciljano biopsijo žleze ali biopsijo po shemi.

Zaenkrat je nerešljiv problem, ob kateri vrednosti PSA se že odločiti za nadaljnji diagnostični postopek, kdaj pa z njim še počakati. Kljub temu, da je PSA najboljši znani označevalec raka prostate, sta njegova specifičnost in selektivnost pomanjkljivi. V večini raziskav in v praksi smo največkrat uporabljali kot mejno vrednost za nadaljnjo diagnostiko 4 ng/ml^{20,21}, v zadnjem času celo 3 ng/ml. Kadar imajo moški vrednost PSA med 4 in 10 ng/ml, je rak prostate razširjen že izven žleze pri eni tretjini, pri več kot polovici pa pri tistih z vrednostjo PSA več kot 10 ng/ml^{21,22}. Sklepamo lahko, da bi z uporabo nižjih mejnih vrednosti večkrat odkrili raka še v ozdravljivem stadiju, obenem pa bi opravili tudi veliko število nepotrebnih (negativnih) biopsij prostate. Raziskave so hkrati pokazale, da so majhni karcinomi prostate tudi pri vrednosti PSA manj kot 4 ng/ml lahko že multifokalni²³. Zaradi nezadostne specifičnosti in selektivnosti PSA se soočamo s problemom določanja normalnih vrednosti serumske koncentracije, predvsem, kadar želimo postaviti pravilno diagnozo pri vrednosti PSA pod 4 ng/ml. Dilema je v tem, kakšno tveganje za

zgrešitev pravilne diagnoze smo pripravljene še vzeti v zakup, oziroma koliko nepotrebnih biopsij prostate je še sprejemljivih. V raziskavah je največkrat mejna vrednost celokupnega in prostega PSA taka, da je občutljivost testa 90-95%, obenem se ob takšnem tveganju lahko izognemo do 76% negativnih biopsij²⁴. Ali je 10% zgrešenih pravih diagnoz sprejemljivo, je seveda veliko etično vprašanje.

Za zmanjšanje tveganja in za razumno veliko število negativnih biopsij prostate si lahko pomagamo s standardiziranimi normalnimi, starosti prilagojenimi vrednostmi serumskega celokupnega in prostega PSA, ki so po posameznih starostnih skupinah navedene na Tabeli 1²².

Pogosto kot pomoč poleg deleža prostega PSA uporabljamo še izpeljanke, kot so hitrost in gostota, gostota prehodne cone, čas podvojitve PSA, histološke značilnosti kot so ploidnost celic, indeks proliferacije celic in v zadnjem času tudi določitev serumske koncentracije humanega kalikreina 2 (hK2). Ta je prav tako kot PSA serinska proteaza, verjetno pa je celo njegov aktivator²⁴. Pomembnost določanja hK2 je predvsem v zmanjšanju števila negativnih (nepotrebnih) biopsij prostate. Vendar se monoklonalni test, ki lahko določa koncentracije hK2 nad 0,030 ng/ml, kar ustreza vrednosti PSA pod 3,0 ng/ml, rutinsko še ne uporablja.

Standardne metode zdravljenja

Pozorno opazovanje

Pozorno opazovanje je bila uveljavljena metoda v Skandinaviji, vendar kasneje deležna tudi hudih kritik. Chodak je leta 1994²⁵ objavil metaanalizo objavljenih raziskav o tem načinu zdravljenja. Morda je danes mesto pozornega opazovanja pri starih bolnikih, z malo invazivnim karcinomom brez ali z blagimi simptomi spodnjih sečil.

Medikamentozno zdravljenje

Že leta 1941 so opisali ugoden učinek zdravljenja z orhidektomijo in estrogeni²⁶.

Medikamentozno zdravljenje z zaviralci androgenov je edina vrsta zdravljenja, ki je dokazano učinkovito tako pri začetnem kot napredovalem raku prostate²⁷⁻²⁹.

Monoterapija

Gonadotropin sproščujoči hormoni (GnRH) učinkujejo na na RP ne samo zaradi medikamentozne kastracije, pač pa tudi neposredno na tumor z zaviranjem LHRH receptorjev³⁰. Kot obliko monoterapije lahko razumemo tudi kirurško kastracijo – obojestransko orhidektomijo, ki jo še vedno lahko štejemo za zlati standard³¹. Ob uvedbi zdravljenja z LHRH agonistom moramo zaradi fenomena vzbrstenja (*flair-up*) vedno dodati tudi antiandrogene. Poleg LHRH analogov lahko v monoterapiji uporabljamo še estrogene, gestagene, ketokonazol, aminoglutetimid, nesteroidne antiandrogene: flutamid, nilutamid, bicalutamid, steroidni antiandrogen ciproteron acetat, včasih še estramustin kot citostatik. Celo finasterid je podaljšal čas do porasta PSA po radikalni prostatektomiji za več kot leto³². Novejši preparat dutasterid obeta še boljše rezultate v zaviranju nastanka in napredovanja RP. Večinoma se za monoterapijo odločamo takrat, kadar želimo zmanjšati stranske pojave, ki običajno spremljajo zdravljenje z maksimalno androgeno blokado.

Maksimalna (totalna) hormonska ablacija

Kdaj začeti s hormonskim zdravljenjem? Takoj po ugotovitvi RP ali ob pojavu simptomov? Podatki v raziskavah so različni, bolj pa nagibajo k zgodnji uvedbi zdravljenja, ki naj bi imela prednost pred odloženno, ne glede na to ali gre za lokalizirano bolezen³³, za bolezen z zajetimi področnimi bezgavkami³⁴ ali za metastatsko bolezen³⁵.

Tabela 1. Standardizirane normalne, starosti prilagojene vrednosti serumskega celokupnega in prostega prostata specifičnega antigena (PSA)²²

Starost	PSA (ng/ml)	% prostega PSA
40-49	0-1,25	< 18%
50-59	0-1,75	<18%
60-69	0-2,25	<18%
70-79	0-3,25	<18%

Intermitentno zdravljenje z antiandrogeni

Cilj intermitentnega zdravljenja je podaljšati čas do pojava rezistence tumorja na antiandrogeno zdravljenje, izboljšati kvaliteto življenja in poceniti stroške zdravljenja³⁶. Na dolgotrajne rezultate uspešnosti tovrstnega zdravljenja bo potrebno še počakati.

Obsevanje

Zaradi večjega poudarka na radikalnem zdravljenju se danes pogosteje odločamo za intersticijsko brahiradioterapijo. Je pa res, da imajo bolniki po zdravljenju s teleradioterapijo bistveno daljšo dobo opazovanja, kot po novejših metodah zdravljenja z brahiradioterapijo. Intersticijsko radioterapijo največkrat izvedemo s pomočjo implantatov iridija-92, potem ko smo že zaključili z zunanjim obsevanjem, ki ga lahko ponovimo tudi po imlantaciji iridija. Rezultati so primerljivi z tistimi po radikalni prostatektomiji³⁷.

Drug način intersticijske radioterapije je z nizko stopnjo iradiacije v eni sami seji implantacije. Najpogosteje se uporabljamo izotopa paladij-103 in jod-125, rezultati so ugodni, z manj stranskimi pojavi kot pri radikalni prostatektomiji ali prvem načinu brahiradioterapije³⁸.

Nekateri podatki kažejo na primerljive rezultate radikalnega zdravljenja RP z radikalno prostatektomijo. Za teleardioterapijo se odločamo manj pogosto, izgleda, da so rezultati boljši, če je obsevanje v odmerku nad 72 Gy, kar omogoča novo natančno 3-dimenzionalno načrtovanje obsevanja s pomočjo CT-ja ali MR-ja. Običajno obsevamo hkrati z dodajanjem antiandrogenov.

Teleradioterapijo uporabljamo lahko tudi za paliativno obsevanje lokoregionalno razširjene bolezni ali kostnih zasevkov in tako zmanjšamo njihove simptome.

Kombinacije

V zdravljenju RP lahko uporabimo tudi različne kombinacije zdravil, obsevanja in kirurškega zdravljenja. V literaturi je o tem obilo podatkov, vendar so rezultati dostiokrat nasprotujoči.

Adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje

Smisel adjuvantnega, kot tudi neoadjuvantnega zdravljenja je zvečanje učinkovitosti kurativnih postopkov, kot sta radikalna prostatektomija in obsevanje. Neoadjuvantno zdravljenje dajemo pred, adjuvantno pa po kurativnem zdravljenju. Za katero vrsto se odločimo, je odvisno predvsem od napovednih dejavnikov.

Vloga neoadjuvantnega zdravljenja je nejasna. Nekatera poročila govorijo o zmanjšanju števila pozitivnih kirurških robov ob radikalni prostatektomiji v kliničnem stadiju bolezni T2-T3 zaradi t.im. "down-staging-a" tumorja, vendar ni bilo razlike glede časa do ponovnega zvečanja vrednosti serumskega PSA³⁹.

Adjuvantno zdravljenje z obsevanjem v skupini bolnikov z visokim tveganjem in pT3 stadijem bolezni sicer zmanjša vrednost PSA in tveganje za lokalni klinični neuspeh zdravljenja, vendar nima vpliva na zasevanje ali preživetje⁴⁰.

Adjuvantno hormonsko zdravljenje v

stadiju C in D je pokazalo daljše preživetje bolnikov kot v kontrolni skupini⁴¹.

Kemopreventiva

Pojem kemopreventive je uvedel Sporn leta 1976⁴². Definiral jo je kot uvedbo sintetičnih ali naravnih substanc, pred pojavom tumorske invazije ali zasejanja, z namenom zaustaviti ali zavreti raka. Pogoj za uspešno kemoterapijo je, da zdravilo zadosti naslednjim pogojem: mora pomembno zmanjšati razvoj malignega procesa z vplivom na ključne stopnje karcinogeneze ali rasti tumorja, ne sme povzročati ne kratkotrajnih ne dolgotrajnih stranskih učinkov, mora biti enostavno za uporabo, cena mora biti sprejemljiva⁴³. V ta namen največ preizkušajo naslednje substance:

- *Retinoidi*. Njihova slabost je hepatotoksičnost, spremembe v centralnem živčevju in sluznicah ter koži. Retinoidi lahko celo stimulirajo rast tumorjev⁴⁴.
- *Poliamini*. Poliamine najdemo v normalnih celicah, potrebni so za njihovo proliferacijo. Stopnjo njihove biosinteze omejuje koncentracija ornitin dekarboksilaze, na katero lahko vplivamo zaviralno z difluorometilornitinom. Na ta način lahko zavremo stopnjo proliferacije tumorskih celic⁴⁵. Dovoljene so le majhne, še učinkovite koncentracije zdravila, sicer lahko pride do gastrointestinalnih, hematoloških in ototoksičnih učinkov.
- *Alfa tokoferol (vitamin E)*. Zavira oksidacijo in peroksidacijo fosfolipidov v celični membrani. Po nekaterih podatkih je uvedba tega zdravila pomebno zmanjšala tudi incidenco RP⁴⁶.
- *Atiandrojeni*. Androgeni vplivajo na ravnovesje med celično smrtjo in njihovo proliferacijo⁴⁷. Finasterid in dutasterid sta v raziskavah dokazala učinkovito zmanjšanje koncentracije intraprostatskega dihidrotestorena (DHT) na ka-

stracijsko vrednost, ne da bi bistveno posegala na sistemske učinke DHT⁴⁸. Ob že prisotnem RP finasterid ni pokazal pomembnega učinka⁴⁹, potekajo pa še raziskave z dutasteridom.

- V raziskavah so kot kemopreventivna zdravila še številne druge substance, ko so vitamin D, selenij, lovastatin, oltipraz, dihidroepiandrosteron, tamoksifen, liarozol⁵⁰.

Radikalna prostatektomija

Indikacije postavimo najpogosteje pri moških, katerih pričakovana življenjska doba je več kot 10 let in so v dobri zdravstveni in psihofizični kondiciji. Operacija zajema odstranitev celotne prostate, z resekcijo semenskih vezikul. Indikacije za poseg so predvsem tumorji T1a z visokim gradusom, T1b, T1c in T2, včasih tudi T3 z manjšo ekstrakapsularno rastjo in Gleasonovim številom pod 8^{25,51}. Kontraindikaciji sta pričakovana življenjska doba manj kot 10 let in tumor T1a s kratko pričakovano življenjsko dobo in Gleasonovim številom 7 ali manj⁵². Veliko avtorjev, predvsem urologov, je mnenja, da je radikalna prostatektomija najboljši način zdravljenja za odstranitev lokalnega RP⁵³. Poseg lahko izvedemo z retropubičnim, perinealnim ali laparoskopskim pristopom.

Transrektalni visokointenzivni fokusirani ultrazvok (High Intensity Focused Ultrasound)

Metoda je še v preizkušanju, uporabljali naj bi jo za zdravljenje lokaliziranega RP. Kratkoročni rezultati na relativno majhni skupini bolnikov so primerljivi s tistimi po radikalni prostatektomiji, ni pa še dolgoročnih rezultatov sledenja bolnikov⁵⁴. Moti tudi spoznanje, da je rak običajno multifokalen, ob tej metodi lahko nekatera žarišča ostanejo neprepoznana in nezdravljena. Metoda je ponovljiva, ne onemogo-

ča drugih načinov zdravljenja. Kontrolno vrednost PSA običajno določamo že po 4 mesecih.

Genska terapija

S pomočjo bazične molekularne biologije lahko razumemo način dodajanja zdravilnega gena tumorskim celicam *in vivo*. Nove oblike zdravljenja so zasnovane na molekularni bazi, s tem se lahko izognemo veliki toksičnosti, stranskim učinkom in celo rezistenci na klasično medikamentozno zdravljenje. Ta način zdravljenja je možen tudi zaradi razmeroma lahkega dostopa do prostatičnega tkiva in pogostosti boleznih. Genska terapija temelji na fenomenu apoptoze, uporablja toksične oz. litične »samomorilne« gene celic prostate, cilja na specifične lastnosti celic in zvečuje odgovor imunskega sistema na tumor⁵⁵. Kot sredstvo oz. vektor najpogosteje uporabljajo adenoviruse, ki so linearni DNK virusi brez ovojnice in pri človeku sicer povzročajo vnetja respiratornega trakta⁵⁶. Tem virusom nato z genskim iženiranjem dodajajo določene, za RP toksične oziroma terapevtske gene, ki lahko vplivajo na ciljni organ in rak prostate. Cilji genskega zdravljenja se v bistvu ne razlikujejo od ustaljenega zdravljenja, le način je drugačen in nov.

Alternativne metode zdravljenja

Predvsem zaradi precejšnjih stranskih učinkov standardnega zdravljenja in negotovih rezultatov, zlasti ob napredovali bolezni, pa tudi zaradi neprestanega iskanja novih možnosti, tudi pri obravnavi raka prostate vedno znova naletimo na poskuse alternativnih načinov zdravljenja. Težava pri ocenjevanju takšnih oblik zdravljenja je v tem, da praviloma ni mogoče objektivno presoditi uspešnosti. Res pa je, da ima alternativno zdravljenje velikokrat tudi dobre lastnosti, prdvsem kar se tiče sopojavov.

Spremljanje

Bolnike z rakom prostate redno spremljamo, največkrat vsake pol leta. Če bolnika zdravimo z intermitentno metodo, celo vsake tri mesece. Od načina zdravljenja odvisno ob kontrolnih pregledih napravi- mo različne preiskave, vedno pa digitalni rektalni pregled, določitev vrednosti PSA in analizo seča ter oceno dizuričnih težav in stranskih učinkov terapije.

Različna zdravila lahko povzročijo razne stranske pojave. Najbolj moteča je ginekomastija, ki jo lahko ozdravimo s kirurškim posegom ali obsevanjem. Motnje potence lahko zdravimo z vakuumskim aparatom, zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (Viagra, Levitra, Cilais), injekcijami vazoaktivne substance v penis (Caverject) ali z implantacijo penilne proteze, za kar se odločimo predvsem pri mlajših bolnikih. Uhajanje seča lahko zdravimo z injiciranjem kolagena v predel zunanega sfinktra sečnice ali ob težji inkontinenci z implantacijo umetnega uretralnega sfinktra. Napredovali rak, ki postane hormonsko neodvisen, običajno hitro privede do smrti bolnika. Zdravljenje je takrat lahko le simptomatsko.

Vpliv na kvaliteto življenja

Kvaliteto življenja ocenimo z opazovanjem, pogovorim in vprašalniki, ki jih lahko pridobimo od bolnika, zdravnika, medicinske sestre oz. negovalnega osebja ali sorodnikov. Vprašalniki so običajno sestavljeni tako, da skušajo oceniti fizično, čustveno in socialno dejavnost oziroma počutje⁵⁷.

Zdravljenje raka prostate v začetnem stadiju, ki je najpogosteje ali z radikalno prostatektomijo ali z obsevanjem, ima lahko za posledico predvsem uhajanje seča in motnje v spolnem življenju. Obe komplikaciji lahko bolj ali manj uspešno zdravimo. Izguba ejakulacije po radikalni prostatektomiji je dokončna.

Mnogo več sopojavov lahko opazamo ob napredovalem raku, bodisi zaradi same bolezni, bodisi zaradi učinkov zdravljenja. Poleg inkontinece in erektilne disfunkcije se lahko pojavijo še zardevanje, adinamičnost, brezvoljnost, utrujenost, izguba mišične mase, osteoporoza, ginekomastija, hepatopatija, proktitis, cistitis, bolečine in še številne druge težave. Bistvenega pomena je, da pri vsakem posameznem bolniku skušamo zmanjševati zaplete bolezni in stranske učinke zdravljenja individualno, kar pa zahteva veliko volje, truda in nenazadnje časa bolnika in zdravnika. Cilj zdravljenja, predvsem pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni, mora vsebovati tudi stremljenje k večji kvaliteti življenja, kolikor dolgo že bo.

Literatura

1. *Cancer death rate declined for the first time ever in the 1990s*. Bethesda: The National Cancer Institute; 1996.
2. Boyle P, Gandini S, Baglietto L, Severi G, Robertson C. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 2-3.
3. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, et al. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1322-35.
4. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; **28**: 372-9.
5. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 1075-7.
6. Incidenca raka v Sloveniji 1989-1991. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 1993-1994.
7. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; **17**: 337-47.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc natl acad Sci* 1992; **89**: 3367-71.
9. Paiss T, Bochum S, Herkommer K, Maier C, Roesch K, Tawemonkonsap T, et al. Hereditary prostate cancer in Germany. *Eur urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 12-8.
10. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; **59**: 788-94.
11. Walz PH, Schoppmann T, Buscher C, Ennen J, Schriewer H. Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen. *Eur Urol* 1992; **22**: 20-6.
12. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1295-9.
13. Boccon-Gibod L. Rising PSA with a negative biopsy. *Eur Urol* 2001; **40**: 3-8.
14. Prange W, Erbersdobler A, Hammerer P, Graefen M, Hautman SH, Hautmann RE, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in cystoprostatectomy specimens. *Eur Urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 30-1.
15. Whittemore A, Kolonel L, Wu A, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *Natl Cancer inst* 1995; **87**: 652-61.
16. Potter JD, Slattey ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epid Reviews* 1993; **15**: 499-45.
17. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; **1**: 571-3.
18. Cher ML. Mechanisms governing bone metastasis in prostate cancer. *Cur Opin Urol* 2001; **5**: 483-8.
19. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994; **152**: 1732-41.
20. Smith DS, Humphry PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience. *Cancer* 1997; **80**: 1852-6.
21. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1156-61.

22. Horniger W, Volgger H, Rogatsch H, Gschwendtner A, Bartsch G. Consideration of low PSA cut-off levels to optimize the detection of curable prostate cancer. *Eur Urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 43-6.
23. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; **274**: 1214-20.
24. Lilja H. Role of hK2, free PSA, and complexed PSA measurements in the very early detection of prostate cancer. *Eur urol* 2001; **39(Suppl 4)**: 47-8.
25. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; **330**: 242-8.
26. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; **1**: 293-7.
27. Denis LJ, Carmelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide vs bilateral orchiectomy. A phase III EORTC trial (30853). EORTC Gu group and EORTC data center. *Urology* 1993; **42**: 119-29.
28. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; **337**: 295-300.
29. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation therapy oncology group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1013-21.
30. Palyi I, Vincze B, Kalnay A, Turi G, Mezo I, Teplan I, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and their conjugates on gonadotropin-releasing hormone receptor positive human cancer cell lines. *Canc Detect Prev* 1996; **20**: 146-52.
31. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu TM, deKernion JB, Dhabuwala C, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983; **51**: 1264-72.
32. Andriole G, Lieber M, Smith J, Soloway M, Schroeder F, Kadmon D, et al. Treatment with Finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995; **45**: 491-7.
33. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer. A randomised multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; **153**: 1580-6.
34. Trump D, Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1781-8.
35. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; **79**: 235-46.
36. Oliver RTD, Williams G, Paris AMI, Blandy JP. Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. *Urology* 1997; **49**: 79-82.
37. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate ¹⁹²Ir brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localised prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997; **44**: 237-44.
38. Blasko J, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD, et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localised prostate cancer? *Urol Clin North Am* 1996; **23**: 633-50.
39. Witjes WPJ, Schulman CC, Debruyne FMJ, for the European study group on neoadjuvant treatment of prostate cancer. *Urology* 1997; **49(Suppl)**: 65-9.
40. Syndicus I, Pickles T, Kostashok E, Sullivan LD. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. *J Urol* 1996; **155**: 1983-6.
41. Zincke H. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for stage C and D adenocarcinoma of the prostate. Possible beneficial effect of adjuvant treatment. *NCI Monogr* 1988; **7**: 109-11.
42. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976; **35**: 1332-8.

43. Garewal HS, Meyskens FLJ. Chemoprevention of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; **5**: 69-77.
44. Fong CJ, Sutkowski DM, Braun EJ, Bauer KD, Sherwood ER, Lee C, et al. Effect of retinoic acid on the proliferation and secretory activity of androgen-responsive prostatic cancer cells. *J Urol* 1993; **149**: 1190-4.
45. Loprinzi CL, Verma AK. Inhibition of ornithine decarboxylase activity by small doses of alpha-difluoromethylornithine. *Cancer Lett* 1985; **28**: 327-33.
46. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, Poland J, Hansen KS, Luna MA, et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. *J Natl Cancer Inst*; 1993; **85**: 44-7.
47. Isaacs JT. Hormone balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1992; **16H**: 107-8.
48. Lamb JC, Levy MA, Johnson RK, Isaacs JT. Response of rat and human prostatic cancers to the novel 5 alpha-reductase inhibitor, SK&F 1005657. *Prostate* 1992; **21**: 15-34.
49. Gormley GJ. Role of 5-alpha-reductase inhibitors in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991; **18**: 93-8.
50. Nelson PS, Gleason TP, Brawer MK. Chemoprevention for prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; **30**: 269-78.
51. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999; **162**: 439-44.
52. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al; EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2001. *Eur Urol* 2001; **40**: 97-101.
53. Van Poppel H, De Ridder D, Goethuys HH, Elgamal AA, Baert L. Surgical treatment of carcinoma of the prostate. In: Petrovich Z, Baet L, Brady LW, editors. *Carcinoma of the prostate. Innovations in management*. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 105-24.
54. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier O, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localised prostate cancer: factors influencing outcome. *Eur Urol* 2001; **40**: 124-9.
55. Sweeney P, Pister LL. Ad5CMVp53 gene therapy for locally advanced prostate cancer – where do we stand? *World J Urol* 2000; **18**: 121-4.
56. Kuzmin AL, Galenko O, Eisensmith RC. An immunomodulatory procedure that stabilizes transgene expression and permits readministration of E1-deleted adenovirus vectors. *Mol Ther* 2001; **3**: 293-301.
57. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson J, Roman A, Wennberg J. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life. Results from a medicare survey. *Urology* 1995; **45**: 1007-13.