

»Slovensko« zdravilo

Po napovedih naj bi vsak šesti moški zbolel za rakom prostate – Incidenca se povečuje s starostjo, poznane so tudi nekatere genetske povezave ter vplivi okolja in telesnih dejavnikov – Veliko upanja vliva imunoterapevtsko zdravilo, plod slovenskega znanja

Tekst: **Helena Peternel Pečauer**

Rak prostate je v svetu drugi najpogostejše odkriti rak pri moških, medtem ko je v Sloveniji na prvem mestu z 20,8-odstotnim deležem vseh primerov raka pri moških. Kot napoveduje Svetovna zdravstvena organizacija, naj bi vsak šesti moški zbolel za rakom prostate. Dobra novica pa je, da so slovenski raziskovalci štirih ustanov (Celica, biomedicinski center, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerza v Ljubljani – Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani – Fakulteta za Farmacijo in Zavod za transfuzijsko medicino RS) razvili in tudi že klinično preizkusili napredno avtologno celično zdravilo za zdravljenje naprednega raka prostate, aHyC.

Po podatkih Registra raka v Sloveniji je v letu 2019 pri nas za rakom prostate zbolelo 1566 moških, umrlo pa jih je 388. Incidenca se povečuje s starostjo, poznane so nekatere genetske povezave, kjer se rak prostate pojavlja v družinah. Znanstveniki raziskujejo tudi vpliv drugih telesnih dejavnikov, kot so metabolni sindrom, sladkorna bolezen in debelost, okoljskih dejavnikov, denimo nočno delo, izpostavljenost kadmiju, kajenje in prehranske dejavnike, kamor sodijo alkoholne pijače, mlečni izdelki in ocvrta hrana.

Prostata ali obsečnica je moška spolna žleza v velikosti oreha, ki se nahaja za korenem penisa, pred danko, pod sečnim mehurjem ter objema del sečnice. Njena glavna funkcija je proizvajanje semenске tekočine. Simptomi, ki se lahko pojavijo kot posledica rakave

tvorbe, so zelo podobni benignemu povečanju prostate ali njene-mu vnetju, ki povzroča težave z mokrenjem in bolečine v medenici. Zato je zelo pomembno, da se moški odpravijo na pregled k zdravniku, ko opazijo kakršnekoli spremembe na urološkem področju. Merjenje biološkega označevalca PSA (za prostato specifični antigen) je najpogostejša biokemična preiskava, ki pokaže možnost pojava raka prostate.

Rakave spremembe prostate so z aktivnim iskanjem vse pogostejše ugotovljene tudi pri mlajših moških. V razvitih deželah se je v zadnjem desetletju število raka prostate več kot podvojilo. Kar pri tretjini moških, ki umrejo zaradi drugih vzrokov, ob obdukciji odkrijejo tudi raka prostate. Ob odkrivanju vse več majhnih rakov pa se je v zadnjih letih zmanjšal delež na novo odkritih bolnikov z razširjenim stadijem.

Kot pravi urolog doc. dr. **Tomaž Smrkolj**, dr. med., s Kliničnega oddelka za urologijo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani, rak prostate v začetnih stadijih le 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 v začetku 90. let prejšnjega stoletja je prišlo do izrazitega premika stadija novoodkrita raka prostate k nižjim, kar je omogočilo razvoj lokalnega zdravljenja.«



Incidenca se povečuje s starostjo, poznane so nekatere genetske povezave, kjer se rak prostate pojavlja v družinah. Znanstveniki raziskujejo tudi vpliv drugih telesnih dejavnikov, kot so metabolični sindrom, sladkorna bolezen in debelost, okoljskih dejavnikov, denimo nočno delo, izpostavljenost kadmiju, kajenje in prehranske dejavnike, kamor sodijo alkoholne pijače, mlečni izdelki in ocvrta hrana.



Dr. Tomaž Smrkolj

Po trenutno veljavnih smernicah Evropskega urološkega združenja (*European Association of Urology, EAU*) sta še vedno prvi metodi za postavitev suma na raka prostate digitorektalni pregled ter meritev PSA v serumu. »Tipne nepravilnosti, na primer čvrst vložek ali asimetrija lobusov pri digitorektalnem pregledu, so absolutna indikacija za biopsijo ne glede na PSA. Vrednost PSA je namreč lahko povišana tudi pri vnetju ali benignem povečanju prostate, kar otežuje klinično odločanje,« pojasnjuje doc. dr. Smrkolj.

Počasi napredujoča bolezen

Bolniki pri začetni obliki raka navadno nimajo nobenih težav. Pri večini, 70 odstotkov, bolnikov z novoodkritim karcinomom prostate je bolezen omejena le na ta organ. Pri bolnikih, pri katerih bolezen odkrijejo v zgodnji fazi, je prognoza poteka bolezni bistveno boljša kot pri tistih, ki jim bolezen odkrijejo pozneje. V primerih, ko je odkrita bolezen omejena zgolj na prostato, je delež ozdravljenih zelo velik. Splošna relativna stopnja preživetja za pet let za vse stadije bolezni je v Evropi že okrog 83 odstotkov.

V stroki se zastavlja vprašanje, pri katerih bolnikih je odkrivanje nesimptomatskega raka prostate sploh smiselno. Pretežno je rak

prostate počasi napredujoča bolezen. Doc. dr. Tomaž Smrkolj: »Od začetnega lokaliziranega stadija do metastatske bolezni preteče neredko več kot deset let. Klinično pomemben rak prostate je tisti rak, ki bo v pričakovani življenjski dobi bolnika povzročil pomembne zdravstvene težave ali smrt.«

Trenutno veljavne smernice EAU priporočajo zgodnje odkrivanje in presejanje pri moških, ki imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj deset do 15 let. Merjenje PSA naj bi pričeli pri starejših od 50 let, v splošni populaciji, ter nad 45 let pri moških z anamnezo raka prostate v družini, pa tudi pri predstavnikih črne rase.

Test SelectMDX pri nas na voljo, a ga ZZZS ne krije

V medicinski praksi po svetu se za odkrivanje raka prostate vse bolj uporabljajo tudi drugi tumorski označevalci, ki ne temeljijo na PSA. V prejšnjem desetletju so na primer pričeli uporabljati urinski test PCA3, njegov naslednik pa je urinski test SelectMDX, ki na osnovi prisotnosti mRNA za HOCX in DLX1 napove prisotnost raka prostate in verjetnost, da je ta rak klinično pomemben.

»Test SelectMDX je dostopen tudi v Sloveniji, vendar stroškov uporabe Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije še ne pokriva. Ob sumu na raka prostate naredimo biopsijo s transrektalno ali transperinealno metodo, ki sta po uspešnosti medsebojno primerljivi, vendar je za transperinealno metodo potrebna splošna anestezija, zaradi česar te diagnostične metode praktično ne izvajamo,« razloži doc. dr. Smrkolj. »Ta je tudi premalo občutljiva, da bi samo na osnovi videza prostate ugotavljali prisotnost raka, zato se je v zadnjih petih letih močno povečala uporaba magnetnoresonančnega slikanja prostate.«

Na osnovi mpMRI radiolog razvrsti lezije v prostati v enega izmed petih razredov. Razredi od tri do pet pomenijo dovolj veliko tveganje za klinično pomembnega raka prostate, da je smiselna ciljana biopsija teh sprememb. Leta 2019 je bilo v smernice EAU dodano priporočilo, da se tovrstno slikanje opravi pred prvo ali ponovljeno biopsijo prostate pri bolnikih, ki so imeli postavljen sum na raka prostate z digitorektalnim pregledom in določitvijo vrednosti PSA. »Ob sumu na lokalno napredujočo ali metastatsko bolezen so priporočljive dodatne slikovne preiskave, in sicer računalniška tomografija trebuha in prsnega koša, PET-CT celega telesa s F18 holinom ter scintigrafija skeleta.«

Individualno prilagojeno zdravljenje

Na voljo je več oblik in vrst zdravljenja. Kirurške posege in hormonsko zdravljenje izvajajo urologi, obsevanje in kemoterapijo z dodatkom hormonske terapije ali brez nje predpisujejo onkologi radioterapevti ali onkologi internisti. Zgodnji rak prostate je lahko ozdravljiv bodisi z operacijo bodisi z obsevanjem. Pomembno je vedeti tudi, da je mogoče s to diagnozo kakovostno živeti še vrsto let.

Urologi zdravljenje individualno prilagodijo bolnikovemu splošnemu stanju, željam, pričakovani življenjski dobi in izvidom preiskav, ki so jih uporabili med diagnostičnim postopkom. Doc. dr. Smrkolj: »Pri aktivnem opazovanju z lokalnim zdravljenjem, ki ga bomo izvedli z namenom ozdravitve, čakamo in spremljamo gibanje PSA ter ponavljamo biopsijo prostate in mpMRI. To je primerno za bolnika, pri katerem pričakujemo preživetje nad deset let in ima

Ne spreglejte!

- Moški, čigar oče ali brat je že zbolel za rakom prostate, ima povečano tveganje, da bo zbolel tudi sam.
- Hrana, ki vsebuje malo živalskih maščob, z veliko zelenjave in sadja ter redna fizična aktivnost bi lahko imeli zaščitno vlogo pri nastanku raka prostate.
- Simptomi, ki so najpogostejše povezani z zgodnjim rakom prostate, so pogosto uriniranje, zlasti ponoči, slaboten ali prekinjen tok urina, bolečina ali pekoč občutek med uriniranjem in krvav seč.
- Če se je rak razširil s prostate v sosednje ali oddaljene organe, se simptomom lahko pridruži še bolečine v presredku, motnje pri odvajanju blata in motnje ejakulacije, bolečine v kosteh ter splošna utrujenost.

Slovenski raziskovalci so razvili in v randomizirani klinični študiji preizkusili imunoterapevtsko zdravilo za zdravljenje bolnikov z rakom prostate. Gre za imunoterapijo s celičnim cepivom.

nizkorizičnega raka prostate. Nadzorovano čakanje pa pride v poštev pri bolnikih s krajšo pričakovano življenjsko dobo, ne glede na stadij raka prostate, pa tudi pri tistih, kjer z zdravljenjem odlašamo z namenom odlaganja stranskih učinkov, ki v končni fazi privedejo v paliativno oskrbo in ne v ozdravitev.«

V obeh primerih želijo ohraniti oziroma podaljšati kakovost življenja. Pri zdravljenju z namenom ozdravitve raka prostate pa sta na voljo kirurško zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem, medtem ko veljajo krioterapija, visoko intenzitetni fokusirani ultrazvok ter fokalna terapija še vedno za eksperimentalne.

Bolezen se skozi leta lahko ponovi. Po ustreznem prvem zdravljenju lokalno omejenega, še pogosteje pa lokalno napredovalega raka prostate se ta razširi v mali medenici ali oddaljenih organih. Najpogosteje se zaseva v kosti in bezgavke, redkeje tudi v pljuča in jetra. Pri kirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve kirurgi opravijo radikalno prostatektomijo, pri kateri odstranijo prostato s semenskimi mešički in regionalne bezgavke.

Več raziskav je primerjalo rezultate med možnimi kirurškimi metodami, a jasne prednosti ni dosegla nobena. Doc. dr. Tomaž Smrkolj: »Zagotovo sta v prednosti laparoskopski in robotski način odstranitve prostate, saj povzročita precej manjšo izgubo krvi in posledično manj transfuzij, krajše so hospitalizacije, manj je pooperativnih bolečin, ne nazadnje pa pridemo tudi do boljšega kozmetičnega rezultata.« Smisel uvajanja novih metod diagnostike je identifikacija klinično pomembne bolezni pri bolnikih, ki bodo od zdravljenja imeli izboljšano kakovost življenja in podaljšano preživetje.

Imunoterapevtsko zdravilo

Tako kirurško zdravljenje kot obsevanje lahko povzročita neželene posledice, kot so motnje erekcije, inkontinenca za urin in težave pri odvajanju blata. Tudi hormonsko zdravljenje pogosto povzroči neželene učinke. Nekateri bolniki so s hormonsko terapijo zdravljeni tudi po več let, kar lahko vodi v resne kronične zaplete. Pri bolnikih na hormonskem zdravljenju lahko pride do impotence, upada libida, inkontinence urina, navalov vročice in potenja, okvare jeter,

driske, povečanih prsi, krhkih kosti, pa tudi do bolezni srca in ožilja ter sladkorne bolezni. Kemoterapija pa lahko povzroča neželene učinke, kot so utrujenost, slabokrvnost, izguba las, okužbe, driske in okvara živcev.

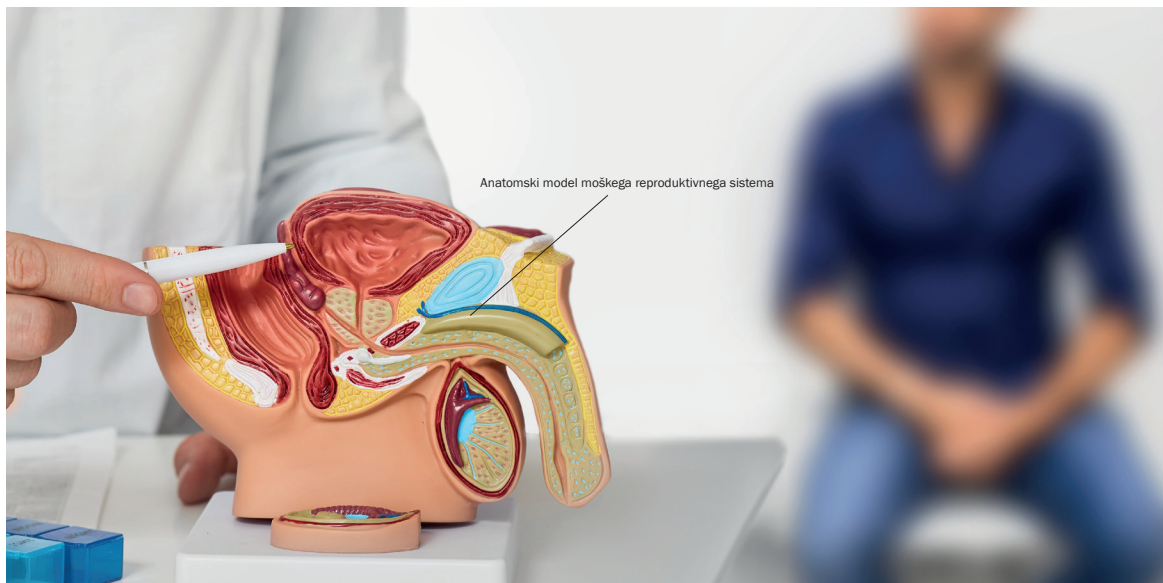
V zadnjem desetletju so v vzponu različne nove, uspešne strategije zdravljenja rakavih bolezni, ki temeljijo na modulaciji imunskega sistema bolnika, t. i. imunoterapije. Vendar pa za zdravljenje raka prostate do danes v Evropi ni bilo dostopno nobeno zdravilo, ki temelji na imunoterapiji.

Slovenski raziskovalci pa so zdaj razvili in v randomizirani klinični študiji preizkusili imunoterapevtsko zdravilo za zdravljenje bolnikov z rakom prostate. Gre za imunoterapijo s celičnim cepivom. Glavna sestavina zdravila so specializirane imunske celice, pridobljene iz krvi bolnika. Odvzamejo mu tudi vzorec tumorskih celic in jih v laboratoriju združijo z obdelanimi dendritičnimi celicami s postopkom elektrofuzije, da nastanejo imunohibridomi (aHyC). Gre za celice, ki so potem sposobne imunskemu sistemu posredovati informacijo o tumorju, ki naj ga imunski sistem uniči. V telesu bolnika se ponovno aktivirajo specifični imunski mehanizmi in upočasnijo napredovanje bolezni. Gre za povsem avtologno celično cepivo, izdelano za vsakega bolnika posebej.

Znanstveniki so ugotovili, da je terapija pri bolnikih zavrla rast subpopulacije naravnih celic ubijalk (NK), ki delujejo imuno-regulatorno, izločajo citokine in imajo tudi prometastatsko vlogo. Rezultati klinične študije so bili objavljeni v obsežnem znanstvenem članku v prestižni reviji *Clinical and Translational Medicine*. Pomembno je omeniti, da pri bolnikih v omenjeni študiji ni bilo zaznanih resnih neželenih stranskih učinkov. Šlo je le za simptome, podobne blažji gripi, ki pa so se pojavili le pri manjšem deležu bolnikov.

Imunoterapija z aHyC bi lahko predstavljala nov terapevtski pristop pri zdravljenju bolnikov z rakom prostate, poleg tega pa se odpira možnost, da se nova tehnologija uporabi tudi za zdravljenje drugih oblik tumorjev, predvsem v predmetastatski fazi. Kljub zapleteni pripravi, logističnim oviram in »kratki življenjski dobi«, ki obsega le nekaj ur, bi zdravilo aHyC lahko začeli uporabljati že v kratkem. ■

Simptomi, ki se lahko pojavijo kot posledica rakave tvorbe, so zelo podobni benignemu povečanju prostate ali njenemu vnetju, ki povzroča težave z mokrenjem in bolečine v medenici. Zato je zelo pomembno, da se moški odpravijo na pregled k zdravniku, ko opazijo kakršnekoli spremembe na urološkem področju.



Anatomski model moškega reprodukcijskega sistema