

Rak prostate in vpliv na kvaliteto življenja

Ciril Oblak

Izvleček

Rak prostate (Cap) ima v deželah Evropske unije pomemben delež, saj je pojavnost okrog 4-odstotna in smrtnost okrog 2-odstotna. Bolezen je pri moških na splošno drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi kateregakoli raka. Med dejavniki tveganja sta najpomembnejša starost in dednost. Zaradi zgodnjega odkrivanja Cap s pregledi prostate običajno začnemo po 50. letu starosti moškega, ob genetski obremenjenosti pa vsaj 10 let prej. Ključni preiskavi ob anamnestičnih podatkih sta digitalni rektalni pregled in določitev serumskega specifičnega prostatičnega antigena (PSA). Diagnozo potrdimo s transrektalno ultrazvočno punkcijo žleze in s histološkim pregledom. Pripomočka za spremljanje bolezni sta vrednost PSA in zamejitev bolezni. Zdravljenje je pestro, o vrsti in načinu največkrat odloča stopnja napredovalosti ob njenem odkritju.

Ključne besede: rak prostate, zdravljenje, kvaliteta življenja

Uvod

Rak prostate je praviloma bolezen starejših moških. Kadar se pojavi pri mlajših, je diagnoza običajno pozna, bolezen praviloma hitro napreduje. Statistični podatki v Evropski skupnosti kažejo na to, da je verjetnost zboletja za rakom prostate (incidenca) pri 75 let starih moških okrog 4-odstotna, umrljivost zaradi te bolezni pa 2-odstotna. V ZDA se je od leta 1994/5 smrtnost zaradi raka prostate zmanjšala za 6,3 % (1), morda zaradi tega, ker uporabljajo določanje serumskega PSA že od leta 1984 (2). Zanimivo je, da smrtnost upada tudi na Tirolskem, kjer izvajajo presejanje s PSA od leta 1993, podobno je na Irskem (3). Seveda je prezgodaj, da bi zmanjšanje

Doc. prim. dr. Ciril Oblak, dr. med.

*Klinični oddelek za urologijo
Klinični center Ljubljana*

smrtnosti pripisali le zgodnejšemu odkrivanju zaradi aktivnega iskanja bolezni in s tem uspešnejšemu zdravljenju. Podatki za Tirolsko so še posebej zgovorni, saj je ob odkritju kar 60 % tumorjev v stadiju T2 (lokalno omejenih), je pa polovica histološko slabo diferenciranih.

Povprečna starost moških, ki umrejo zaradi Cap, je med 77 in 80 letom (2), kar je bistveno različno od starosti, pri kateri moški umirajo zaradi raka na debelem črevesju.

Dejavniki tveganja

Če primerjamo posamezne države Evropske skupnosti, lahko ugotovimo, da odkrijejo vsako leto 85000 novih primerov bolezni, je pa rak prostate najpogostejši v Skandinaviji, predvsem Švedski, najmanjkrat pa zbolevalo moški v sredozemskih deželah (4). V Sloveniji je bila incidenca dolga leta nespremenjena, okrog 200, leta 1991 je bila 234 (5), zadnja leta tudi pri nas raste, saj so leta 2004 prijavili več kot 600 novih primerov.

Poleg starosti moškega je najpomembnejši dejavnik dednost. Če ima bolezen brat ali oče, je tveganje 2-krat večje, če pa zbolita dva bližnja sorodnika, je tveganje večje za 5 – 11-krat (6). Slab odstotek belcev nosi v svojem genskem zapisu spremenjen genski zapis, kar pomeni zvečano doživljenjsko tveganje kar za 88 %, če teh genetskih sprememb ni, je tveganje le okrog 5-odstotno (7). Znana so mesta na kromosomih, ki lahko vplivajo na večjo pojavnost bolezni, izgleda, da so pomembna na kromosomu X, manj na kromosomih 1, 8, 10 in 12 (8).

Prostatična intraepitelialna neoplazija (PIN) je predstopnja in dokaj zanesljiv znanilec nastajanja maligne bolezni prostate. Ugotavljamo jo s histološkim pregledom tkiva, torej ob punkciji žleze.

Varovalno naj bi vplivala hrana, ki vsebuje veliko likopena. Ta je predvsem v paradižniku. Rastlinske estrogene najdemo v soji, brokoliiju in cvetači. Varovalen vpliv naj bi imel tudi mikroelement selen. Slaba naj bi bila hrana, ki vsebuje veliko živalskih maščob in rdečega mesa.

Vpliv okolja naj bi bil izražen predvsem kot stimulus za prehod speče (latentne) v klinično obliko raka.

Dokazano je, da se rak prostate ne more razviti, če so zaradi kateregakoli vzroka odsotne primerne koncentracije moškega spolnega hormona testosterona, kar opazamo pri evnuhih.

Simptomi in značilnosti

Značilno je, da so, kot pri večini drugih rakov, simptomi v začetnem stadiju odsotni. Z razvojem bolezni so težave enake, kot pri benigni prostatični hiperplaziji (BHP). Simptomom otežkočenega praznjenja sečnika se z napredovanjem bolezni pridružijo še tisti, ki so posledica zasevkov, najpogosteje so to bolečine v kosteh.

Diagnostični postopek

Ključne preiskave za ugotavljanje Cap so tiste, ki jih sicer rutinsko uporabljamo pri ugotavljanju in spremljanju BHP. To so anamneza, digitalni rektalni pregled in določitev serumske koncentracije PSA. Ob patološkem izvidu enega ali več parametrov ali če z UZ najdemo sumljive spremembe v prostati, napravimo transektalno ultrazvočno preiskavo in biopsijo žleze. Histološka diagnoza dokončno potrdi ali ovrže sum na raka prostate.

Zdravljenje

Zdravljenje je pestro, na način najbolj vpliva stadij bolezni ob odkritju raka.

Pozorno opazovanje

Pozorno opazovanje je način spremljanja bolnikov z rakom prostate, pri katerem ne uporabljamo aktivnega zdravljenja, zato ni neželenih stranskih učinkov zdravil. Morda je danes mesto pozornega opazovanja pri starejših bolnikih, z malo invazivnim karcinomom, ki so brez ali z blagimi simptomi spodnjih sečil.

Zdravljenje z zdravili

Leta 1941 so objavili strokovni prispevek, v katerem so trdili, da ima orhidektomija skupaj z zdravljenjem z estrogeni ugoden učinek na raka prostate (9).

Danes je znano, da je medikamentozno zdravljenje z zaviralci androgenov edini način zdravljenja, ki je dokazano učinkovito pri začetnem in napredovalem raku prostate (10-12).

Monoterapija

Ena od oblik monoterapije je kirurška kastracija – obojestranska orhidektomija, ki jo še vedno štejemo za zlati standard (13). Uspešnost zdravljenja z različnimi zdravili zato pogosto primerjamo prav z uspešnostjo te metode. Poleg LHRH analogov, ki jih dajemo v obliki depo preparatov, lahko v monoterapiji uporabljamo še estrogene, gestagene, ketokonazol, aminoglutetimid in nesteroidne antiandrogene: flutamid, nilutamid, bicalutamid ali steroidni antiandrogen ciproteron acetat. Redko uporabljamo cistostatik estramustin. Finasterid, ki ga sicer uporabljamo pri zdravljenju BHP, je v raziskavah podaljšal čas do ponovnega porasta PSA po radikalni prostatektomiji (14). Novejši preparat Dutasterid obeta še boljše rezultate v zaviranju nastanka in napredovanja Cap. Večinoma se za monoterapijo odločamo takrat, ko želimo zmanjšati stranske pojave, ki običajno spremljajo zdravljenje, kadar se odločamo za kombinirano zdravljenje oz. maksimalno androgeno blokado.

Maksimalna (totalna) hormonska ablacija (MAB)

S tem načinom zdravljenja poskušamo kar se da zmanjšati koncentracije androgenov v serumu, obenem pa neposredno vplivati tudi na tumorske celice. Vprašanje je, kdaj preiti z monoterapije na MAB. Ali je primeren čas takoj po ugotovitvi raka ali kasneje, ko se razvijejo različni simptomi bolezni. Rezultati raziskav so bolj naklonjeni zgodnji uvedbi zdravljenja, ne glede na to, ali gre za lokalizirano bolezen (15), za že zajete področne bezgavke (16) ali metastatsko bolezen (17). Tako pri monoterapiji kot tudi pri MAB se praviloma pojavi rezistenca tumorja na zdravila, običajno po 5 – 10 letih, ko ostanemo skoraj brez nadzora nad boleznijo, ki nato nemoteno napreduje.

Intermitentno zdravljenje

Intermitentno zdravljenje uporabljamo s ciljem podaljšati čas do pojava rezistence tumorja, izboljšati kvaliteto življenja in poceniti zdravljenje (18). Bistveno vodilo, kdaj penehamo in kdaj zdravilo spet uvedemo, je trend in vrednost PSA. Na dolgotrajne rezultate uspešnosti tovrstnega zdravljenja bo potrebno še počakati, metoda pa se sicer zdi smiselna.

Obsevanje

Načeloma ločimo dve obliki radioterapije: intersticijsko (brahiradioterapijo) in klasično (teleradioterapijo). Intersticijsko največkrat izvedemo s pomočjo vsadkov iridija-92, ki jih vstavimo v prostato, potem ko smo že zaključili z zunanjim obsevanjem (19). Drug način je z implantati, ki imajo nizko stopnjo iradiacije. V ta namen uporabljamo izotopa paladija103 in joda125. Rezultati so ugodni, z manj stranskimi pojavi kot pri radikalni prostatektomiji ali kombiniranem načinu brahiradioterapije (20). Po uspešni radikalni operaciji je vrednost PSA blizu nič, po obsevalnem zdravljenju je večja. Za teleradioterapijo se v uveljavljenih centrih odločajo manjkrat, rezultati so boljši, če obsevanje kombiniramo z dodajanjem antiandrogenov. Teleradioterapijo pogosteje uporabljamo po radikalni prostatektomiji, kadar kirurški robovi niso v zdravem in za obsevanje kostnih zasevkov.

Kombinacije

V zdravljenju napredovalega raka prostate lahko uporabimo tudi različne kombinacije zdravil, obsevanja in kirurškega zdravljenja. V literaturi je o tem obilo podatkov, vendar so rezultati dostikrat nasprotujoči si, tako da je težko izluščiti zrno resnice.

Adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje

Namen adjuvantnega in neoadjuvantnega zdravljenja je zvečanje učinkovitosti metod, kot sta radikalna prostatektomija in obsevanje. Neoadjuvantno zdravljenje dajemo pred, adjuvantno pa po kurativnem zdravljenju. Napovedni (prognostični) dejavniki so največkrat tisti, ki odločajo, za kakšen način dodatnega zdravljenja se bomo odločili pri posameznem bolniku.

Kemopreventiva

Sporn je leta 1976 (21) definiral kemopreventivo kot uvedbo substanc z namenom zaustaviti ali zavreti raka, preden se pojavi tumorska invazija ali zasevanje. Uporabljeno zdravilo mora pomembno zmanjšati razvoj malignega procesa, vplivati na ključne stopnje rasti tumorja, ne sme povzročati ne kratkotrajnih ne dolgotrajnih pomembnih stranskih učinkov, mora biti enostavno za uporabo in cenovno sprejemljivo

(22). V ta namen so največkrat preizkušali retinoide, ki lahko celo stimulirajo rast nekaterih tumorjev (23), alfa tokoferol (vitamin E), ki lahko včasih pomembno zmanjša klinično incidenco Cap (24), ter antiandrogene, ki vplivajo na ravnovesje med celično smrtjo in njihovo proliferacijo (25). Finasterid in dutasterid sta v raziskavah dokazala učinkovito zmanjšanje koncentracije intraprostatičnega dihidrotestorena (DHT) na kastracijsko vrednost, ne da bi bistveno prispevala k sistemskim učinkom DHT (26). V raziskavah so kot kemopreventivna zdravila še številne druge substance, kot so vitamin D, selenij, lovastatin, oltipraz, dihidroepiandrosteron, tamoksifen in liarozol (27).

Radikalna prostatektomija

Za takšno operacijo se odločamo pri moških, ki imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj 10 let in so v dobrem splošnem zdravstvenem stanju. S posegom odstranimo celotno prostato in semenske mešičke. Večina urologov je prepričana, da je radikalna prostatektomija najboljši način zdravljenja lokalnega Cap (28). Poseg lahko izvedemo z retropubičnim, s perinealnim ali z laparoskopskim pristopom.

Transrektalni visokointenzivni fokusirani ultrazvok (High Intensity Focused Ultrasound)

Metoda je še v preizkušanju, uporabljala naj bi se za zdravljenje lokaliziranega Cap. Kratkoročni rezultati na relativno majhni skupini bolnikov so primerljivi s tistimi po radikalni prostatektomiji (29).

Genska terapija

Nova oblika zdravljenja je na molekularni bazi, s tem se je mogoče izogniti veliki toksičnosti, stranskim učinkom in celo rezistenci na klasično medikamentozno zdravljenje. Genska terapija temelji na fenomenu programirane celične smrti, usmerjena je na specifične lastnosti celic in zvečuje odgovor imunskega sistema na tumor (30). Kot nosilec spremenjenih genov najpogosteje uporabljajo adenoviruse (31). Z genskim iženiringom jim dodajo posebne, za rak toksične oziroma terapevtske gene, ki nato vplivajo na tumorske celice.

Alternativne metode zdravljenja

Alternativne metode so se pojavile predvsem zaradi precejšnjih stranskih učinkov standardnega zdravljenja. Zaradi pestrosti in individualnosti raka prostate je skoraj nemogoče oceniti realno uspešnost metode. Takšno zdravljenje ima nedvomno tudi dobre lastnosti, zlasti glede sopojavov.

Spremljanje

Bolnike z rakom prostate spremljamo običajno na pol leta, ob uporabi intermitentne metode tudi pogosteje. Ob kontrolnih pregledih napravimo vedno digitalni rektalni pregled, določitev vrednosti PSA in ocenimo hudost stranskih učinkov terapije.

Napreduje rak, ki postane hormonsko neodvisen, običajno hitro privede do smrti bolnika. Zdravljenje je takrat žal le simptomatsko.

Vpliv na kvaliteto življenja

Rak prostate je kronična bolezen, ki jo le malokrat lahko popolnoma ozdravimo. Tudi po sprva uspešni radikalni operaciji, ko so vsi parametri, ki jih lahko spremljamo, ugodni, bolezen ne tako redko čez nekaj let ponovno vzbrsti. Kot vse kronične bolezni, še zlasti, če je bolezen maligna, ima rak prostate lahko izredno pomemben negativen vpliv na kvaliteto življenja. V nekaterih primerih vodi celo v smrt, prej pa pogosto pokaže še svoj pravi kruti obraz. Do realne ocene kvalitete življenja bolnikov pridemo zaradi različnih vzrokov razmeroma težko. Poizkušamo lahko s pomočjo iskrenega pogovora in posebnih vprašalnikov, ki jih lahko pridobimo od bolnika, zdravnika, medicinske sestre in negovalnega osebja ali sorodnikov. Vprašalniki so običajno sestavljeni tako, da skušajo oceniti vpliv na fizično, čustveno in socialno dejavnost oziroma počutje (32).

Zdravljenje raka prostate, kadar ga ugotovimo v začetnih stadijih, je najpogosteje z radikalno prostatektomijo ali z obsevanjem. Posledici sta največkrat uhajanje seča in motnje v spolnem življenju. Vedno izostane izliv semenske tekočine, pogosto se pojavi tudi erektilna disfunkcija. 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. Ob uhajanju seča, kadar ni obilno, si bolniki pomagajo s predlogami, kadar je bolj izrazito, lahko zdravimo z injiciranjem posebnih substanc ali balončkov v predel zunanjega sfinktra sečnice. Ob težji inkontinenci se odločamo največkrat za implantacijo umetnega uretralnega sfinktra.

Bistveno več motečih sopojavov lahko opazimo ob spremljanju bolnikov z rakom, ki je v bolj napredovalem stadiju. Pojavijo se zaradi same bolezni ali zaradi neželenih učinkov zdravljenja. Poleg že omenjene inkontinence in erektilne disfunkcije so pogosti zardevanje (valunge), adinamičnost, brezvoljnost, utrujenost, izguba mišične mase, osteoporoza, ginekomastija, hepatopatija, proktitis, cistitis, po lokaciji in intenzivnosti različne bolečine in še številne druge težave. Najpomembneje je, da vsakega bolnika obravnavamo individualno in ne po ustaljenjem kopitu, kar zahteva veliko volje, truda in ne nazadnje časa, ki pa si ga pogosto za bolnika ne znamo najti. Cilj zdravljenja pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni mora biti čim večja kvaliteta življenja, ki je bolniku še preostalo.

Literatura:

- 1) Cancer death rate declined for the first time ever in the 1990s. The National Cancer Institute. Bethesda 1996.
- 2) Boyle P, Gandini S, Baglietto L, Severi G, Robertson C. Epidemiology of prostate cancer. Eur Urol 2001;39(supl 4):2-3.
- 3) Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H et al. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. Eur J Cancer 2000;36:1322-35.
- 4) Black RJ, Bray F, Ferlay J, parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data estimates of national incidenc for 1990. Eur J Cancer 1997;33:1075-07.
- 5) Incidenca raka v Sloveniji 1989 –1991. Onkološki inštitut – register raka za Slovenijo, 1993 – 1994.
- 6) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337-47.
- 7) Carter BS, Beaty TH, Steiberg G et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc natnl adac Sci 1992;89:3367-71.

- 8) Paiss T, Bochum S, Herkommer K et al. Hereditary prostate cancer in Germany. *Eur urol* 2001;39(supl 4):12-8.
- 9) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
- 10) 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.
- 11) Denis L, Carnelro de Moura JL, Bone A 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.
- 12) Bolla M, Gonzales D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- 13) Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW 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.
- 14) Murphy GP, beckley S, Brady MF et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormoneones alone. *Cancer* 1983;51:1264-72.
- 15) Andriole G, Lieber M, Smith J et al. Treatment with Finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995;45:491-7.
- 16) 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.
- 17) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED et al. Immediate hormonal ttherapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-8.
- 18) Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.

- 19) 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.
- 20) Borghede G, Hedelin H, Holmäng 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.
- 21) Blasko J, Radge H, Luse RW et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localised prostate cancer? *Urol Clin North Am* 1996;23:633-50.
- 22) Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL et al. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976;35:1332-8.
- 23) Garewal HS, Meyskens FLJ. Chemoprevention of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:69-77.
- 24) Fong CJ, Sutkowski DM, Braun EJ et al. Effect of retinoic acid on the proliferation and secretory activity of androgen-responsive prostatic cancer cells. *J Urol* 1993;149:1190-4.
- 25) Benner SE, Winn RJ, Lippman SM et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. *J Natl Cancer Inst*;1993;85:44-7.
- 26) Isaacs JT. Hormone balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem* 1992;(supl) 16H:107-8.
- 27) 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.
- 28) Nelson PS, Gleason TP, Brawer MK. Chemoprevention for prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:269-78.
- 29) Van Poppel H, De Ridder D, Goethuys HH, Elgamal AA, Baert L. Surgical treatment of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the prostate. Innovations in management*. Petrovich Z, Baert L, Brady LW eds. Petrovich Z et al eds. Springer Verlag:Berlin, 1996:105-24.
- 30) 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.

- 31) Sweeney P, Pister LL. Ad5CMVp53 gene therapy for locally advanced prostate cancer – where do we stand? *World J Urol* 2000;18:121-4.
- 32) Kuzmin AL, Galenko O, Eisensmith RC. An immunomodulatory procedure that stabilizes transgene expression and permits readministration of EI-deleted adenovirus vectors. *Mol Ther* 2001;3:293-301.
- 33) Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G et al. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life. Results from a medicare survey. *Urology* 1995;45:1007-13.