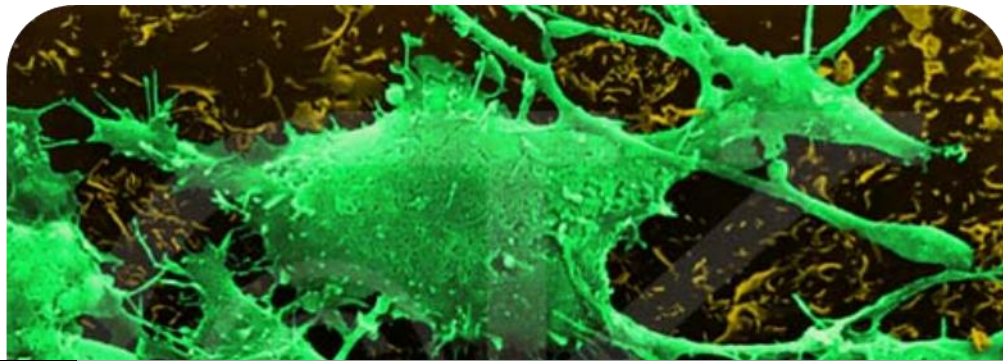


Ljubljana, 9.12.2010

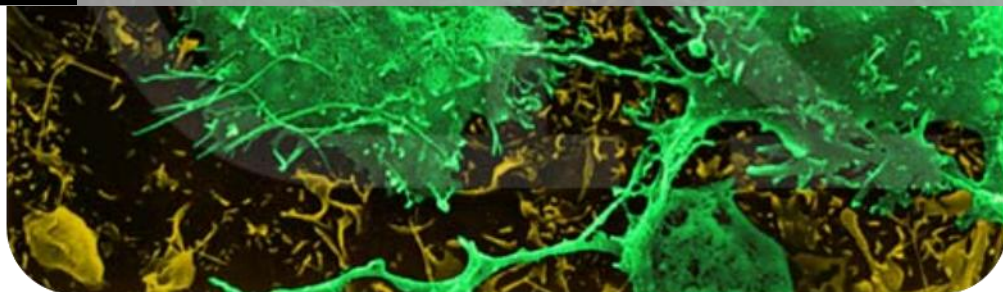
Univerza v Ljubljani

Medicinska fakulteta

Katedra za onkologijo



# RAK PROSTATE



Seminar

Mentor: dr. Borut Kragelj, dr. med.

Avtorji: Jan Drnovšek, Marinka Glavica, Ana Jezeršek, Maj Jožef, Maja Kanič, Vesna Kit, Maruša Kotnik, Darja Menard, Veronika Rupnik, Jasna Savič, Ajda Senica, Peter Slak, Jernej Strojinc, Jerneja Skalja, Romina Sluga, Špela Stravnik, Eva Tasevski, Ana Tomc, Mojca Voljč

## Kazalo

1.	Uvod .....	3
2.	Anatomija prostate.....	3
3.	Klasifikacija .....	3
3.1.	TNM .....	3
3.2.	Gleasonova lestvica.....	4
4.	Dejavniki tveganja.....	4
5.	Presejanje in zgodnje odkrivanje .....	4
6.	Diagnostika .....	4
6.1.	Digitorektalni pregled .....	4
6.2.	Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena.....	4
6.3.	Biopsija prostate .....	4
6.4.	Patološka preiskava igelne biopsije in patohistološka preiskava delcev radikalne prostatektomije.....	5
6.5.	Scintigrafija skeleta .....	5
6.6.	Magnetna resonanca prostate/trebuha.....	5
6.7.	PET-CT .....	5
6.8.	SPECT .....	5
7.	Stadiji .....	5
8.	Zdravljenje .....	6
8.1.	Odloženo zdravljenje .....	6
8.2.	Radikalna prostatektomija .....	6
8.3.	Radikalno obsevanje .....	6
8.3.1.	Tridimenzionalna teleradioterapija .....	6
8.3.2.	Transperinealna brahiterapija .....	7
8.3.3.	Pozne posledice obsevanja obsevanja .....	7
8.3.4.	Novi postopki v radioterapiji raka prostate.....	8
8.4.	Eksperimentalno lokalno zdravljenje raka prostate.....	8
8.4.2.	HIFU (high-intensity focused ultrasound ) prostate .....	8
8.4.3.	Fokalna terapija raka prostate .....	8
8.5.	Hormonska terapija .....	8
8.5.1.	Princip delovanja .....	8
8.5.2.	Indikacije za hormonsko zdravljenje .....	9
8.5.3.	Vrste hormonskega zdravljenja .....	9
8.5.4.	Neželeni učinki .....	10
9.	Spremljanje pacienta po primarni terapiji .....	10
10.	Spremljanje pacienta po hormonski terapiji.....	10
11.	Zdravljenje biokeminčnega recidiva .....	11
12.	Literatura .....	12

## 1. Uvod

Rak prostate naj bi predstavljal velik medicinski problem, s katerim se sooča moški del populacije. V Evropi sodi med najpogostejše solidne tumorje z incidenco 214 primerov na 1000 moških in je prehitel raka pljuč in kolorektalni karcinom. Trenutno predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških. Od leta 1985 so v večini držav opazili rahel porast v številu smrti zaradi raka prostate.

Rak prostate pogosteje prizadene starejše moške, zato predstavlja večji problem v razvitih državah, kjer je vedno več starejše populacije.

V obdobju od leta 2003 do leta 2007 je imela Slovenija na leto 865 bolnikov z rakom prostate. Takrat je bila letna incidenca 88,0 na 100 000 prebivalcev.

## 2. Anatomija prostate

Prostata je največja in najbolj pomembna izmed dodatnih žlez moškega spolovila. Ločimo *basis prostatae*, ki se prilega mehurju, na spodnji strani pa opisujemo *apex prostatae*, ki je obrnjen navzdol proti simfizi. Facies posterior gleda proti rektumu. Po sredi prostate poteka moška sečnica. Ta jo razdeli na dva režnja – lobus dexter in sinister. Prostato sestavlja 30 – 50 alveolotubularnih žlezic, ki so radialno razporejene okrog sečnice. Vmes je veliko vezivnega in gladkega mišičnega tkiva. To daje prostati zelo trdo konsistenco.

Prostata je sestavljena iz treh delov: periferne, prehodne in centralne cone. To ločevanje je pomembno zaradi pogostosti vznika patologije v prostati. Rak prostate vznikne pogosteje v periferni coni in je zato dostopen palpaciji pri rektalni preiskavi. Hiperplazije prostate pa najpogosteje vznikne v centralni coni in je zaradi pritiska na sečnico hitreje simptomatska.

Prekrvavitev prostate poteka preko spodnjih vezikalnih arterij, obilen venski pletež se zliva v spodnjo iliakalno veno. Limfna drenaža teče v obturatorne in bezgavke ob arteriji iliaki interni in eksterni. Živčevje je avtonomno, simpatik najverjetneje oživčuje žlezni del, parasimpatik pa mišično stromo.

## 3. Klasifikacija

### 3.1. TNM

Glede na lastnosti primarnega tumorja, zasevanja v regionalne bezgavke ter oddaljene metastaze, razvrščamo raka prostate po TNM klasifikaciji.

<b>T – Ocena primarnega tumorja</b>
TX Primarnega raka ne moremo oceniti
T0 Ni evidence primarnega tumorja
<u>T1 Klinično nejasen tumor, netipen ali radiološko neopazen</u>
T1a Naključno histološko odkritje v 5% ali manj odstotkih
T1b Naključno histološko odkritje v več kot 5% resecirane tkiva
T1c Tumor identificiran z igelno biopsijo
<u>T2 Potrjen tumor v prostati</u>
T2a Tumor najdemo v polovici enega režnja ali pa je delež manjši
T2b Tumor najdemo v več kot polovici enega režnja, vendar ne v obeh režnjih
T2c Tumor je v obeh režnjih
<u>T3 Tumor se razrašča preko prostatične kapsule</u>
T3a Ekstrakapsularno razraščanje (uni ali bilateralno) tudi mikroskopski vključki v vrat mehurja
T3b Tumor invadira seminalno T4 Tumor je fiksne velikosti ali pa invadira sosednje strukture: zunanji sfinkter, rektum, m. levator in/ali pelvično
<b>N – Ocena regionalnih bezgavk</b>
NX Zasevka v bezgavke ne gre oceniti
N0 V regionalnih bezgavkah ni metastaz
N1 V regionalnih bezgavkah so najdene metastaze

<b>M – Ocena oddaljenih metastaz</b>
MX Oddaljenih metastaz ne gre oceniti
M0 Ni oddaljenih metastaz
M1 Oddaljene metastaze so prisotne
M1a Neregionalne bezgavke
M1b Kost
M1c Druga tkiva

### 3.2. Gleasonova lestvica

Gleasonova lestvica je najpogosteje uporabljen sistem za razvrščanje adenokarcinomov prostate. Razvrščanje po tej lestvici temelji na biopsijskem materialu. Predstavlja jo vsota dveh najpogostejših vzorcev rasti tumorja. Raki z višjo vrednostjo so bolj agresivni in imajo slabšo prognozo.

## 4. Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja pri razvoju raka prostate niso dobro poznani, kljub temu pa jih je nekaj bilo prepoznanih - starost, rasa in dednost. Frekvenca z avtopsijo prepoznanega raka je na različnih predelih sveta približno enaka. Ta ugotovitev pa predstavlja velik kontrast klinični incidenci raka prostate, ki pa se zelo razlikuje glede na geografska območja. Te ugotovitve opozarjajo na vpliv določenih eksogenih dejavnikov- prehrana, UV radiacija, uživanje alkohola...

## 5. Presejanje in zgodnje odkrivanje

Raziskave kažejo, da je masovno presejanje za zgodnejše odkrivanje raka prostate sicer učinkovito, a predstavlja veliko finančno breme. Zato je zelo pomembno osveščanje moških glede raka prostate in s tem posledično zgodnejše odkrivanje. Trenutne smernice pa stremijo k temu, da bi se prvič določalo PSA moškim pri 40 letu in nato nadaljevalo na vsakih 8let.

## 6. Diagnostika

### 6.1. Digitorektalni pregled

Je najcenejši in najpreprostejši pregled za odkrivanje raka prostate. Večina tumorjev prostate se nahaja na njeni periferiji in so zato tipljivi, ko volumen preseže prbl. 0,2ml. Tipljemo lahko zatrdlino, asimetrijo prostate ali pa v celoti tršo in neravno prostato. Sum na raka prostate pri digitorektalnem pregledu je absolutna indikacija za biopsijo prostete.

### 6.2. Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena

PSA je kalikreinu podobna serinska proteaza, ki jo proizvajajo skoraj v celoti epitelijske celice prostate. Je specifična za prostato, a ni specifična za raka prostate. Tako so koncentracije dvignjene tudi pri benigni hipertrofiji prostate, prostatitisu in drugih nemalighnih obolenjih prostate. Kljub nizki pozitivni napovedni vrednosti (približno 30%) je pomembna pri zgodnjem odkrivanju raka prostate.

### 6.3. Biopsija prostate

Potreba po biopsiji se določi na podlagi rezultatov koncentracij PSA in pri sumu na raka prostate pri digitorektalnem pregledu. Če je prvi izvid PSA preiskav pokazal dvignjeno koncentracijo, se mora ta ponovno preveriti čez 4 tedne, preden se opravi biopsija.

Biopsija je vodena s transrektalnim ultrazvokom in je lahko usmerjena (pri tumorju vidnem s UZ) ali sistematična( mesta biopsije so sistematično razporejena, zato se lahko odkrijejo tumorji nevidni s UZ).

Najpogosteje se naredi 6-12 biopsij (standard je 10 biopsij), število odvzemov pa je odvisno od ocene velikosti karcinoma, volumna prostate in starosti bolnikov.

#### **6.4. Patološka preiskava igelne biopsije in patohistološka preiskava delcev radikalne prostatektomije**

Temeljna preiskava biopsijskih vzorcev je histološki pregled le-teh. Včasih pa se vzorce pregleda s pomočjo imunohistokemičnega barvanja.

#### **6.5. Scintigrafija skeleta**

Scintigrafija skeleta je osnovna preiskava za ugotavljanje kostnih zasevkov. Občutljivost je več kot 80%.

#### **6.6. Magnetna resonanca prostate/trebuha**

MRI omogoča oceno volumna in opredelitev anatomskih struktur prostate. Ne sodi v standardne preiskave, a je edina slikovna preiskava, ki ima jasen prognostičen pomen.

#### **6.7. PET-CT**

Tudi PET-CT ne spada med standardne preiskave. Odlikuje jo visoka negativna napovedna vrednost in pa večja senzitivnost pri ugotavljanju regionalnih zasevkov v primerjavi s CT in MR.

#### **6.8. SPECT**

Scintigrafija z  $^{111}\text{In}$  označenimi protitelesi za epitop PSMA (prostatni specifični membranski antigen). Tako kot PET-CT, omogoča tudi SPECT natančnejšo oceno regionalnih zasevkov. Ima vlogo pri ugotavljanju mesta recidiva pri bolnikih z biokemičnimi recidivi po prostatektomiji.

### **7. Stadiji**

Diagnozi raka prostate sledi določanje stadija (obseg razširjenosti) tumorja. Opredelitev stadija je eden izmed pomembnejših dejavnikov pri izbiri možnosti zdravljenja in določanju prognoze. Določamo ga po TNM klasifikaciji. Pri tem si pomagamo z diagnostičnimi testi (rektalni pregled, določanje PSA, biopsija tumorja) in dodatnimi preiskavami (MRI, pelvična limfadenektomija, CT in biopsija seminalnih veziklov).

Danes se najpogosteje uporablja TNM klasifikacija:

Primarni tumor po navadi ocenimo na podlagi DRE in MRI, uporabimo pa lahko tudi TRUS in CT.

Zasevanje v regionalne bezgavke lahko najzanesljiveje ocenimo z metodo disekcije pelvičnih bezgavk (disekcija sentinel bezgavke ali razširjena disekcija pelvičnih bezgavk). Uporabimo pa lahko tudi biopsijski vzorec pridobljen z aspiracijo s tanko iglo, MRI ali CT. Radio-imunoscintigrafija in PET nista dovolj občutljiva.

Prisotnost metastaz v kosteh pa je lahko nakazana z zvišano alkalno fosfatazo. Najbolj občutljiva metoda za dokaz metastaz v kosteh je kostna scintigrafija. Oddaljene metastaze (pljuča, jetra, možgani in koža) iščemo s pomočjo rentgena prsnega koša, ultrazvoka, CT in MRI. Zelo občutljiva metoda je tudi  $^{11}\text{C}$ -holin fluorid PET/CT.

Na podlagi histološkega pregleda biopsijskega tkiva pa ocenimo tudi histološki gradus.

Glede na te rezultate določimo stadij:

- Stadij I: majhen tumor, ki klinično in s slikovnimi tehnikami ni zaznaven in je dobro diferenciran. Je naključna najdba.

- Stadij II: tumor, ki je omejen na prostato, je tipen ob rektalnem pregledu, lahko sega do kapsule, vendar le-te ne prebije. Lahko je kateregakoli histološkega gradusa.
- Stadij III: označuje tumor, ki je prebil kapsulo in se vrašča v okolico, ni pa metastaziral.
- Stadij IV: je tumor, ki je metastaziral, bodisi v regionalne bezgavke, bodisi v oddaljene organe.

V klinične namene se uporablja tudi Whitmore-Jewett sistem, ki je zelo podoben TNM sistemu in uporablja stadije od A (stadij I) do D (stadij IV).

## 8. Zdravljenje

Zdravljenje karcinoma prostate je vedno bolj kompleksno zaradi različnih terapevtskih možnosti. Zdravljenje za posamezen klinični stadij izberemo na podlagi nacionalnih ali evropskih smernic. Priporoča se multidisciplinarni pristop.

### 8.1. Odloženo zdravljenje

V določenih primerih je karcinom prostate odkrit zelo zgodaj ali pa zelo počasi napreduje. Takrat se lahko odločimo, da bomo začetek zdravljenja odložili in s tem bolnikom prihranili predvsem stranske učinke, ki se pojavljajo pri zdravljenju.

Obstajata dve takšni obliki zdravljenja, in sicer čakanje z opazovanjem (watchfull waiting) in aktiven nadzor (active surveillance). Prva oblika se nanaša na čakanje z zdravljenjem, dokler ne pride do lokalnega ali sistemskega napredovanja bolezni. Aktiven nadzor pa je novejši izraz, ki označuje aktivno odločitev, da zdravljenje odložimo, dokler bolezen ne doseže določenega praga (npr. kratek PSA podvojitveni čas in vedno slabša histološka diagnoza pri zaporednih biopsijah).

Odloženo zdravljenje je možno pri nekaterih tumorjih v stadiju I in če so bolniki asimptomatski in je pričakovana življenjska doba od 10 do 15 let.

### 8.2. Radikalna prostatektomija

Kirurško zdravljenje raka prostate predstavlja radikalna prostatektomija, kjer se v celoti odstrani prostata in semenska mešička. Naredi pa se anastomoza med vratom mehurja in zunajprostatično uretro. Glede na stadij bolezni lahko hkrati odstranimo tudi pelvične bezgavke. Pri lokaliziranem raku mora biti cilj operacije ozdraviti bolezen in ohraniti urinsko kontinenco ter potenco. Na odločitev glede operacije vpliva stadij bolezni, pričakovano preživetje in splošno zdravstveno stanje bolnika. Trenutno predstavlja prostatektomija edino vrsto zdravljenja, ki v primerjavi s pasivnim opazovanjem dokazano izboljša za raka specifično preživetje. Kirurški dostopi potekajo retropubično, perinealno ali laparoskopsko. Ohranitev živčno-žilnega pleteža se priporoča pri mlajših pacientih z nizko rizičnimi tumorji, pri katerih je verjetnost ekstrakapsularne razširjenosti tumorja pa je zelo majhna. Prednost takšnega zdravljenja je možnost ohranitve potence. Neposredni zapleti zaradi same operacije so redki (smrtnost do 2%, globoka venska tromboza do 8%). Najpogostejša trajna zapleta sta blaga urinska inkontinenca (4-50%), striktura anastomoze in impotenca (29-100%).

### 8.3. Radikalno obsevanje

Poleg radikalne prostatektomije se kot glavna ali podporna metoda zdravljenja raka prostate uporablja tudi obsevanje. Radikalna prostatektomija in radioterapija pri zdravljenju raka prostate sta glede na pet letno preživetje po posegu enako učinkoviti, vendar pa moramo pri izbiri metode upoštevati TNM klasifikacijo, Gleason vrednost, starost pacienta, pridružene bolezni,...

#### 8.3.1. Tridimenzionalna teleradioterapija

Tridimenzionalna radioterapija redstavlja zlati standard v radioterapiji raka prostate. Z monitoringom se pri pacientu določi anatomska lega prostate v tridimenzionalni obliki. To nam omogoči tarčno

zdravljenje, hkrati pa lahko določi tudi varnostni rob pri tumorju. Zaradi natančnosti lahko ta tehnika omogoča terapijo z višjo dozo, pri kateri pa ni povečanega tveganja za stranske učinke.

Lokalizirane tumorje prostate zdravimo glede na stadij in tveganje z različno visokimi dozami žarčenja.

- tumorji z majhnim tveganjem: (stadij T1a-T2a, N0, M0, Gleason vrednost manjši ali enak 6, PSA manjši od 10 ng/ml krvi). Za doseg želenega učinka se priporoča obsevanje z dozo, večjo od 72 Gy; v praksi se uporablja doza 74 Gy.

- tumorji s srednje visokim tveganjem: (T2b, PSA 10-20 ng/ml krvi). Pri večji malignosti raka prostate je potreba tudi višja terapevtska doza, v praksi je to 76 Gy ali več. Praviloma ob sočasni nekaj mesečnem zniževanju androgenih hormonov.

- tumorji z visokim tveganjem: (T2c, Gleason vrednost večja od 7, PSA več kot 20 ng/ml). Pri raku prostate z visoko stopnjo tveganja se pri zdravljenju poleg obsevanja prostate uporablja tudi uporabi tudi profilaktično obsevanje bezgavk v pelvični votlini. Dopolnilno zniževanje androgenih hormonov (ADT) je dolgotrajnejše (2-3 leta).

### **8.3.2. Transperinealna brahiterapija**

#### **8.3.2.1. Transperinealna brahiterapija z vstavitvijo ionizirajočih zrn joda ali paladija**

Gre za postopek, pri katerem se transperinealno vstavijo ionizirajoča zrna joda ali paladija pod kontrolo UZ v prostato. Radioaktivna zrna ostanejo v prostati več mesecev in v tem času oddajajo žarčenje, ki se ne širi v okoljna tkiva. Kasneje radioaktivna zrna izgubijo sevanje.

To je hitra in učinkovita metoda, ki zahteva le kratko hospitalizacijo in se največkrat uporablja pri pacientih z rakom prostate nizkega tveganja. Postopek se izvaja v sistemski ali epiduralni anesteziji. Pri bolniki z bolj malignim rakom prostate (srednje visoko in visoko tveganje) se lahko transperinealno brahiterapijo dopolni z zunanjo radioterapijo ali hormonskim zdravljenjem (ADT).

#### **8.3.2.2. Transperinealna brahiterapija z visoko aktivnim iridijem (Ir)**

Metoda se uporablja skupaj z zunanjo radioterapijo, pri čemer onkolog vstavi tanek tubul z radioaktivnim materialom (visoko aktivni iridij) skozi rektum ali skozi kožo za modi. Postopek poteka pod anestezijo. Ko dovoljšna doza radiacije doseže prostato, se tubul odstrani. Ta metoda se uporablja pri dobro lokaliziranem raku prostate in omogoča, da se prostata obseva z visoko dozo v kratkem času.

### **8.3.3. Pozne posledice obsevanja obsevanja**

Vsi radioterapevtski postopki pri zdravljenju raka prostate prinašajo tveganje za stranske učinke na genitourinarnem in gastrointestinalnem področju. Najpogostejši so pogostejše odvajanje blata in urina. Ohranitev potence je odvisna od trajanja ADT in je predvidoma višja kot po radikalni prostatektomiji. Obstaja tudi možnost induciranih karcinomov rektuma.

#### **8.3.4. Novi postopki v radioterapiji raka prostate**

Radioterapija z naraščajočimi dozami žarčenja omogoča onkologu, da glede na stadij in odzivnost tkiva povečuje doze in tako doseže ustrezeni terapevtski učinek.

Ena izmed novejših metod je radioterapija s protoni in ogljikovimi ioni. Protoni imajo to prednost, da vse žarčenje oddajo in zberejo v tarčnem tkivu ali organu in s tem ne poškodujejo tkiva skozi katerega potujejo. V praksi je njihova uporaba omejena z različnimi biološkimi snovmi v anatomskih strukturah (poln sečni mehur, poln gastrointestinalni trakt).

### **8.4. Eksperimentalno lokalno zdravljenje raka prostate**

#### **8.4.1. Kriokirurgija prostate**

Kriokirurgija je kirurško odstranjevanje bolezensko spremenjenih delov telesa z zelo nizkimi temperaturami. Postopek izkorišča uničevalno moč zamrzovanja celic, saj se v njih tvorijo kristali ledu, ki v končni fazi poškodujejo celične membrane. Celice zato pričnejo propadati. Obenem pa zamrzovanje povzroča tudi dehidracijo, ki se kaže v proteinski denaturaciji ter stagnacijo krvi v mikrocirkulaciji, kar posledično vodi v ishemijo.

#### **8.4.2. HIFU (high-intensity focused ultrasound ) prostate**

HIFU je postopek s katerim povzročimo mehansko in toplotno okvaro tkiva. Cilj postopka je, da se ustvari temperatura višja od 65°C. Tako pride do koagulativne nekroze tkiva.

Poseg se izvaja pod sistemsko ali spinalno anestezijo in med posegom pacient leži na boku. V eni uri se obdela približno 10g tkiva.

#### **8.4.3. Fokalna terapija raka prostate**

To terapijo zajemajo 4 načini: HIFU, kriokirurgija, fotodinamična terapija in radio frekvenčna ablacija (RFA).

### **8.5. Hormonska terapija**

Začetki hormonske terapije segajo v leto 1941, ko sta Huggins in Hodges opazila, da rak prostate odreagira na odvzem androgenov. Od takrat je zdravljenje z odvzemom androgenov (androgena ablacija) glavni način terapije napredovalega raka prostate. Zadnje čase pa je vse več dokazov o uspešnosti hormonske terapije tudi pri mlajših moških z nemetastatsko boleznijo in pri ponovitvi bolezni po že uspešnem primarnem zdravljenju. Hormonska terapija dokazano zmanjšuje simptome pri napredovalem raku prostate, zaenkrat pa še ni dokazov, da tudi podaljšuje življenje.

#### **8.5.1. Princip delovanja**

Androgeni so pomembni za rast, proliferacijo in funkcijo celic prostate, prav tako pa tudi spodbujajo rast tumorskih celic. Večina androgenov prihaja iz testisov, le 5-10% (androstenedion, dihidroepiandrosteron, dihidroepiandrosteron sulfat) izločata nadledvični žlezi. Sekretija testosterona je pod nadzorom osi hipotalamus-hipofiza-gonade. LHRH – luteinizirajoči hormon sprostitveni hormon spodbuja adenohipofizo k izločanju luteinizirajočega hormona - LH in folikle stimulirajočega hormona – FSH. LH stimulira Leydigove celice k izločanju testosterona, ki se v prostati s 5- $\alpha$  reduktazo pretvori v 5- $\alpha$  dihidrotestosteron, ki je 10-krat bolj potenten kot sam testosteron. Če

prostatnim celicam odtegnemo androgeno stimulacijo, gredo v apoptozo. Ta mehanizem izkorišča tudi zdravljenje z odvzemom androgenov.

Hormonsko zdravljenje raka prostate temelji na znižanju moških spolnih hormonov ali na zasedbi receptorjev, na katere se vežejo androgeni.

Proizvodnjo testosterona lahko zmanjšamo operativno, s pomočjo odstranitve mod (kastracija), kar je nepovratna metoda ali s pomočjo zdravil, ki dokler jih moški prejema zavrejo delovanje mod (kastracija z zdravili).

### **8.5.2. Indikacije za hormonsko zdravljenje**

- Razširjeni rak prostate, ne glede na to ali je bil že odkrit v napredovalem stadiju ali pa se je pojavil potem, ko je bil nekaj časa v mirovanju po kirurškem in/ali obsevalnem zdravljenju.

- V zadnjem času se priporoča tudi kot prvo zdravljenje, skupaj s kirurškim in obsevalnim pri velikih rakah prostate, ki pa se še niso razširili v oddaljene organe. V tem primeru hormonsko zdravljenje lahko pripomore k zmanjšanju velikosti tumorja pred pričetkom operativnega posega ali obsevanja.

Hormonsko zdravljenje se uporablja dokler je učinkovito in dokler je z njim mogoče nadzorovati raka. Pri večini bolnikov z razsejanim rakom prostate je mogoče s hormonskim zdravljenjem doseči večletne zazdravitve bolezni, pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo, pa v kombinaciji z obsevanjem tudi ozdravitve.

V zadnjem času so raziskovalci pričeli proučevati hormonsko zdravljenje v intervalih, pri katerem bolnik prejema hormonsko zdravljenje s prekinitvami. Tako se zmanjšajo stranski učinki in podaljša obdobje, ko rak še ni odporen na hormonsko zdravljenje.

### **8.5.3. Vrste hormonskega zdravljenja**

- **Odstranitev mod (bilateralna orhiektomija)**

Operativno se odstranijo moda. Raven testosterona ostane pod 20ng/dl (=kastracijska raven).

- **Estrogeni**

Estrogeni zmanjšajo izločanje LHRH, inaktivirajo androgene, direktno zavrejo delovanje Leydigovih celic in so direktno citotoksični za celice prostate. Uporabljamo jih le redko, ker povečujejo tveganje za razvoj bolezni srce in ožilja.

- **LHRH agonisti**

Na začetku povečajo raven testosterona, v 2-4 tednih pa pride do supresije izločanja testosterona. Predstavniki te skupine so buserelin, goserelin, leuproreline in triptorelin. Dajemo jih kot depo preparate na 3 mesece.

- **LHRH antagonisti**

Takoj zavrejo LHRH receptorje v adenohipofizi. Zmanjšajo se ravni LH in FSH ter posledično testosterona. Predstavnika sta abarelix in degarelix. Depo preparati niso na voljo. Injekcije so lahko boleče.

- **Antiandrogeni**

Prepračujejo testosteronu, da bi se vezal na receptorje za androgene. Ločimo steroidne antiandrogene, ki poleg periferne blokade delujejo tudi centralno – inhibirajo izločanje LH in FSH.

Predstavniki so ciproteron acetat, megestrol acetat, medroksiprogesteron acetat. Povzročajo izgubo libida in erektilno disfunkcijo, so kardio in hepatotoksični. Obstajajo pa tudi nesteroidni antiandrogeni, ki pa ne zavrejo izločanja testosterona in tako ohranijo libido ter normalno gostoto kosti. Predstavniki so nilutamid, flutamid in bikalutamid. Neželeni učinki so motena vidna zaznava (podaljšana adaptacija na temo), intoleranca za alkohol, slabost, hepatotoksičnost in intersticijski pnevmonitis.

#### **8.5.4. Neželeni učinki**

So relativno pogosti. Večinoma pa izginejo po končanem zdravljenju, če le to ni bilo nepovratno – kastracija. Zelo pogosto pride do impotence, upada libida, inkontinence za urin, navalov potenja in vročice. Redkeje se razvije ginekomastija. Po dolgotrajnejši uporabi se poveča tudi tveganje za osteoporozo, ki predstavlja povečano tveganje za nemetastatske zlome kosti.

### **9. Spremljanje pacienta po primarni terapiji**

Simptomatsko zdravljenje raka prostate temelji na radikalni prostatektomiji in obsevanju (intersticijska ali tehnika zunanjega obsevanja). Alternativne metode niso dovolj točne oz. natančne predvsem pri validaciji kritične točke vrednosti PSA.

Paciente spremljamo zaradi možnosti recidivov in zaradi njih samih (starost, komorbidnost, starost in želje pacienta. Dodatni razlogi so še komplanca pacientov, možnost alternativnega in hormonskega zdravljenja ali pa kot del protokola klinične raziskave.

Zlati standard spremljanja pacienta sta merjenje serumskih koncentracij PSA in digitalni rektalni pregledi. Polega tega je nujna tudi natančna dokumentacija poteka bolezni na kateri lahko sklepamo o prognozi.

Porast serumskih koncentracij skoraj vedno nastopi pred recidivom, v nekaterih primerih celo 1-5 let prej. Priporoča se, da se enkratni porast serumskih koncentracij PSA dodatno potrdi pred spremembo terapije. Potek povišanja vrednosti se razlikuje med metodama radikalne prostatektomije in radioterapije.

Digitalni rektalni pregled je potreben pri opredelitvi lokalnih recidivov. Problematična je interpretacija rektalnega pregleda zlasti po radioterapiji. Novonastali vozlič kaže na možnost lokalnega recidiva. Uporabljamo ga v kombinaciji s PSA pri pacientih pri radioterapiji in po radikalni prostatektomiji pri dobro opredeljeni patologiji.

Paciente opazujemo v prvih letih po terapiji, ko je pojavnost recidivov največja. Meritve koncentracij PSA, potek bolezni in digitalni rektalni pregled so priporočljivi 3, 6 in 12 mesecev pooperativno, nato vsakih 6 mesecev do preteka 3 let, nato enkrat letno. Namen prvega obiska je tudi seznanjanje pacienta z novo situacijo in neželeni učinki terapije. Pacienti s slabo diferenciranim ali napredujočim tumorjem, komorbidnostjo in starejše spremljajo v krajših časovnih intervalih.

### **10. Spremljanje pacienta po hormonski terapiji**

Velika večina pacientov na hormonski terapiji ima zasevke ali lokalno razširjen karcinom. Razlogi za spremljanje so sledeči: odziv na terapijo, komplanca pacientov, komplikacije endokrine terapije, možnost paliativne terapije ob ukinitvi hormonske.

Pri hormonski terapiji imamo bistveno večjo interindividualno variabilnost kot pri kirurški oz. radioterapiji, zato ni možno izdelati splošnih smernic pri tovrstni terapiji.

Klinični odziv na terapijo se kaže kot padec vrednosti PSA po pričetku zdravljenja. Pacienti z nizko absolutno vrednostjo (<0.2 ng/ml) imajo bistveno večjo možnost preživetja kot tisti z vrednostmi 0.2-4 ng/ml ali >4 ng/ml. Podobne rezultate so potrdile tudi ostale študije lokalno napredovalih in metastatskih karcinomov. PSA odziv je enako pomemben pri pacientih na hormonski in kirurški oz. radioterapiji.

Antiandrogena terapija ima širok spekter komplikacij. Najbolj značilni neželeni učinki so izguba libida, erektilna disfunkcija, ginekomastija in zmanjšanje mineralne kostne gostote. Študije so pokazale, da imajo moški z nizko koncentracijo testosterona večjo pojavnost metabolnega sindroma, diabetesa, inzulinske rezistence...Študije so prav tako dokazale, da kar 50 % pacientov na dolgotrajni antiandrogeni terapiji podleže metabolnem sindromu, kar vodi do trikrat zvečanega porasta kardiovaskularnih obolenj, ki sedaj predstavljajo glavni vzrok smrti pri pacientih s karcinomom prostate. Zaradi tega je pred uvedbo terapije nujen posvet s kardiologom ter meritev krvne koncentracije glukoze ter glikiran hemoglobin. Pacienti z moteno glukozno toleranco in diabetesom morajo na posvet z endokrinologom. Na antiandrogeni terapiji je nujna sprememba življenjskega sloga (dieta, gibanje, prenehanje kajenja...). Zaradi omenjenih razlogov spremljamo tudi krvno koncentracijo glukoze, lipide in krvni pritisk.

Po uvedbi terapije je priporočljivo spremljanje pacienta vsakih 3-6 mesecev. Smernice je nujno individualizirati in poučiti pacienta, da nemudoma sporoči vse komplikacije ustreznemu zdravniku.

Pri stadiju M0 in dobrem odzivu na terapijo, ustreznih komplancah in vrednostih PSA < 4 ng/ml spremljamo pacienta vsakih 6 mesecev.

Pri stadiju M1 in dobrem odzivu na terapijo, ustreznih komplancah in vrednostih PSA < 4 ng/ml spremljamo pacienta vsakih 3-6 mesecev in naročimo, da nemudoma obvesti ustreznega zdravnika, če pride npr. do kompresije hrbtenjače.

Pri kastracijsko refraktornem karcinomu se shema spremljanja individualizira.

### **11. Zdravljenje biokemičnega recidiva**

V preteklosti je bilo neuspešno zdravljenje definirano kot ponovitev raka ob digitalnem rektalnem pregledu oziroma z razvojem metastaz.

Trenutno pa je definirano kot porast PSA nivoja, in sicer o biokemičnem recidivu govorimo, kadar vrednost PSA po radikalni prostatektomiji naraste nad 0,2 ng/ml oziroma vrednost PSA 2ng/mL nad vrednostjo po radioterapiji.

Glede zdravljenja bolnika z biokemičnim recidivom po radikalni prostatektomiji je še veliko neznank.

Terapevtske možnosti so:

- radioterapija
- kompletna androgena blokada

- intermitentna androgena deprivacija (je potencialna alternativa kompletni androgeni blokadi, saj zmanjša stranske učinke in zmanjša stroške podaljšanega zdravljenja)
- kombinacija antiandrogenov in 5- $\alpha$ -reduktaznih inhibitorjev
- zgodnji kemohormonski pristop

Pri recidivu po radiacijski terapiji lahko uporabimo iste terapevtske možnosti. V poštev pa pridejo še *prostataktomija, krioterapija in brahiterapija* pri pazljivo izbranih pacientih.

Če se odločimo za hormonsko zdravljenje, lahko bolnika zdravimo kontinuirano, intermitentno ali pa ga aktivno opazujemo.

Lahko ga zdravimo z agonistom LH-RH, antiandrogenom ali kombinacijo agonista LH-RH in antiandrogena (t. i. maksimalna androgena blokada). Vsi našteti načini hormonskega zdravljenja so se pri zdravljenju lokalno napredovalega raka prostate glede na kratkotrajno preživetje izkazali za enakovredne, ne vemo pa še, kakšen je učinek posameznih načinov zdravljenja na dolgotrajno preživetje bolnikov. Prav tako še ne vemo natančno pri kateri vrednosti serumskega PSA je potrebno začeti in kdaj lahko prekinemo hormonsko zdravljenje.

Izbira primerne terapije za pacienta je odvisna od velikosti tumorja, diseminiranosti metastaz, same starosti in splošnega stanja pacienta, njegove potrebe po ohranitvi spolne potence, od terapije, ki je bila uporabljena pri prvotnem zdravljenju in časa med začetno terapijo in recidivom.

## 12. Literatura

1. Ravnik. Skripta za anatomijo
2. Rak v Sloveniji 2007 – Register raka RS
3. Gleason grading sistem. Pridobljeno s spletne strani 18.11.2010:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Gleason\\_Grading\\_System](http://en.wikipedia.org/wiki/Gleason_Grading_System), 18. nov. 2010
4. Novaković S. Mladinska knjiga 2009. Onkologija, Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka
5. Heidenreich A.: Guidelines on prostate cancer, European Association of Urology, April 2010
6. Zapleti radikalne prostatektomije Pridobljeno 3.12.2010 s spletne strani:  
<http://vestnik.szd.si/st07-s1/st07-s1-35-38.htm>
7. American Cancer Society's Cancer Information Database Editorial Board: Prostate Cancer. Pridobljeno 3. 12. 2010 s spletne strani:  
<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-staging>

8. Anon. Prostate Cancer Staging. Pridobljeno 3. 12. 2010 s spletne strani:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Prostate\\_cancer\\_staging](http://en.wikipedia.org/wiki/Prostate_cancer_staging)
9. National Cancer Institute. Prostate Cancer Treatment (PDQ®). Pridobljeno 3. 12. 2010 s spletne strani: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/Patient/page4>
10. Swierzewski SJ. Prostate Cancer Staging. Pridobljeno 3. 12. 2010 s spletne strani:  
<http://www.oncologychannel.com/prostatecancer/stagingsystems.shtml>