

# Klinički pregled i dijagnostika raka prostate

prof. dr. sc. Mirko Šamija

Služba za radioterapiju, Klinika za tumore, Zagreb

U svojim početnim fazama razvoja rak prostate se ne prezentira nikakvim specifičnim znacima, a to je upravo i bio najznačajniji uzrok kašnjenja s pravodobnom dijagnozom u vremenu prije masovne upotrebe PSA u vidu organiziranog probira (*screeninga*) raka prostate. Zbog nedostatka specifičnih simptoma rane (izlječive) faze bolesti savjetuje se provesti redoviti godišnji urološki pregled u svih muškaraca iznad 50 godina. Pregled treba uključivati anamnezu i fizikalni pregled (digitorektalnu palpaciju prostate) i PSA testiranje. U slučajevima opterećene obiteljske anamneze uputno je provoditi takav sustav rane dijagnostike već i u dobi od 45 godina. Današnji dijagnostički algoritam, uz anamnezu i fizikalni pregled bolesnika, obuhvaća interpretaciju digitorektalne pretrage i serumskih vrijednosti prostata specifičnog antigena u indiciranju biopsije prostate, koja bi, s patohistološkom analizom uzoraka, trebala pružiti konačni odgovor na pitanje o postojanju tumora. Postupak procjene proširenosti bolesti (*staging*-algoritam) vrši se racionalnom primjenom radioloških, biokemijskih, patohistoloških i kliničkih pokazatelja

**R**ak prostate smatra se jednim od najvećih zdravstvenih problema muške populacije. U SAD-u on je vodeći po prevalenciji, a u nas na četvrtome mjestu.<sup>1,2</sup> Gotovo 10% svih muškaraca umrlih od raka umire zbog raka prostate. U Hrvatskoj godišnje umire oko 470 muškaraca zbog te bolesti.<sup>2</sup> Kako je svjetski trend starenja populacije jasno uočen tako i bolesti starijih ljudi dobivaju na značenju. Nedvojbeno je to slučaj s rakom prostate u kojeg raste incidencija i mortalitet s porastom dobi. Osim egzogenih faktora rizika (rasa, životinjske masnoće, teški metali itd.) od velike je važnosti hereditarna komponenta, gdje se rak pojavljuje u ranijoj dobi.

Zahvaljujući jednom od najboljih tumorskih markera u onkologiji – prostata specifičnom antigenu (PSA) – u današnje vrijeme bolest se otkriva daleko češće u ranijim fazama kada ne postoje specifični simptomi, a moguće je izlječenje.<sup>3</sup> U posljednjih deset godina u nas se značajno povećala proporcija bolesnika u kojih se rak prostate otkriva kao klinički lokalizirana i vrlo često izlječiva bolest. U današnje vrijeme bolest se najčešće otkrije biopsijom prostate zbog povišene serumske vrijednosti PSA (stadij bolesti T1) ili zbog palpabilnog nodusa u prostati (stadij T2-3).<sup>4</sup> U svojim početnim fazama razvoja rak prostate se ne prezentira nikakvim specifičnim znacima, a to je upravo i bio najznačajniji uzrok kašnjenja s pravodobnom dijagnozom u vremenu prije masovne upotrebe PSA u organiziranom smislu probira (*screening*) ili jednostavno ranijoj i boljoj dijagnostici.

## Klinička slika i pregled bolesnika

Kako je rak prostate bolest starije dobi, gdje smetnje mikcije postoje *a priori*, vrste poremećaja mokrenja ne mogu biti sugestibilne za postojanje ili odsustvo raka. Iste tegobe mokrenja koje uzrokuje benigna hiperplazija prostate postoje i u ranim fazama raka. Čak i bez postojanja specifičnog kliničkog entiteta, poput benigne hiperplazije ili raka, i samim starenjem nastaje niz tegoba i poremećaja mikcije kao posljedica fiziološkog starenja.<sup>5</sup>

Noćno ustajanje zbog mokrenja (nikturija), učestalo mokrenje (polakisurija), urgentno mokrenje sve do urgentne inkontinencije smatraju se iritativnim simptomima poremećene mikcije. U starijoj dobi oni mogu biti posljedica postojanja subvezikalne opstrukcije (benigna hiperplazija prostate, rak prostate, striktura uretre itd.),

ali mogu postojati i bez nje. Sve te bolesti dovode do određenog stupnja funkcionalno nestabilnog mokraćnog mjehura, ali on u starijih ljudi može postojati i bez organske subvezikalne opstrukcije.<sup>6</sup> Opstruktivne tegobe mikcije (naprezanje, tanki mlaz mokraće, produljeno mokrenje, odgađanje početka mokrenja, osjećaj nedovoljnog pražnjenja mjehura itd.) nastaju kao posljedica subvezikalne opstrukcije bez obzira na njezin uzrok, pa ni ti simptomi ne mogu razlikovati rak od benignog uvećanja prostate. Vrsta poremećaja mokrenja je dakle izrazito nespecifična za otkrivanje raka, a uz to ne treba zaboraviti čitav niz drugih bolesti koje interferiraju s aktom mikcije. Sve navedene smetnje mikcije danas se svrstavaju pod zajednički nazivnik LUTS (engl. *lower urinary tract symptoms*), što je mnogo bolji i ispravniji naziv za tako heterogenu i nespecifičnu skupinu znakova nego raniji "prostatizam". Intenzitet tegoba ne mora biti ni u kakvoj korelaciji s postojanjem raka niti njegovim stadijem razvoja. Procjenjuje se da oko 60% bolesnika s rakom prostate ima tegobe mokrenja. Uz navedene simptome mokrenja može se pojaviti hematurija kao znak lokalno uznapredovalog raka prostate, a u tu kategoriju simptoma pripada i izrazito progredijentna opstruktivna mikcija koja može rezultirati kompletnom retencijom urina i/ili paradoksalnom inkontinencijom (*ischuria paradoxa*).<sup>6</sup> Daljnjim rastom raka izvan okvira kapsule prostate može doći do infiltracije ili kompresije zdjeličnih struktura, a sama infiltracija vrata mokraćnog mjehura (stadij T4) znatno će pogoršati preegzistentne tegobe mokrenja, i to ireverzibilno. Zbog kompresije i infiltracije u zdjelici rak prostate može dovesti do redistribucije protoka krvi i limfe te rezultirati zdjeličnom ilijakalnom trombozom ili limfedemom donjih ekstremiteta. Tako u svakog starijeg muškarca u kojeg se razvije zdjelična tromboza treba misliti i na mogućnost uznapredovalog raka prostate.

Nadalje, limfogeno širenje u obturatorne i ilijakalne limfne žlijezde također može dovesti do limfedema nogu, a dalje metastaziranje u limfne žlijezde uz aortu i donju šuplju venu do kompresivnog sindroma te vene. Takve bolesnike danas već vrlo rijetko vidamo zahvaljujući ranijoj dijagnostici i kurativnoj terapiji.<sup>6,7</sup> Lokalnim napredovanjem bolest može komprimirati ili infiltrirati ureteralna ušća i dovesti do zastojne uropatije gornjeg mokraćnog sustava, što u daljnjoj progresiji dovodi do uremije i metaboličkih posljedica

(hiperkalijemija, metabolička acidoza itd.). S obzirom na sporo napredovanje bolesti, bol zbog dilatacije kanalnih sustava bubrega nije dominantan simptom.

Sustavno diseminirani tumor najčešće dovodi do koštanih osteoblastičkih metastaza u kostima zdjelice, kralješcima i metafizama dugih kostiju. Tada se gotovo redovito razvija koštana bol zbog infiltracije periosta, a posljedična anemija izraz je infiltracije koštane medule i smanjenja eritropoeze.<sup>6,8</sup> Opći simptomi koji se javljaju u ovoj fazi sistemske bolesti predstavljani su redukcijom tjelesne mase, što je nerijetko kompenzirano retencijom tekućine zbog hormonske palijativne terapije koju ti bolesnici koriste. Tada se javljaju i zamor, anoreksija, febrilitet povremeno, periferni edemi, nagli osjećaj topline i crvenilo lica kao posljedica medikamentozne ili kirurške kastracije, gubitak libida i potencije te probavne tegobe.<sup>9</sup>

Zabilježeni su i bolesnici u kojih je bolest napredovala oligosimptomatski i manifestirala se naglo akutnom paraplegijom zbog metastatske frakture u torakolumbalnom segmentu kralježnice kada je indicirana dekompresijska laminektomija i adjuvantna radioterapija tog segmenta.<sup>10</sup>

Zbog nedostatka specifičnih simptoma rane (izlječive) faze bolesti savjetuje se provesti redoviti godišnji urološki pregled u svih muškaraca iznad 50 godina. Pregled treba uključivati anamnezu i fizikalni pregled (digitorektalnu palpaciju prostate) i PSA testiranje. U slučajevima opterećene obiteljske anamneze uputno je provoditi takav sustav rane dijagnostike već i u dobi od 45 godina. S druge strane, u populaciji muškaraca iznad 75 godina treba biti razumno restriktivan s takvim principima rane dijagnostike jer oni mogu rezultirati suvišnim pretragama i često nepotrebnim terapijskim mjerama.

Digitorektalni pregled ostaje svakako početni dio fizikalne pretrage bolesnika tijekom koga treba odrediti veličinu i konzistenciju tkiva prostate. Klasični znak sumnje na postojanje raka je palpabilni tvrdi čvorčić ili tvrdi cijeli lobus ili pak čitava prostata. Ukoliko je nalaz palpacije uredan još uvijek se ne može s potpunom sigurnošću isključiti postojanje tumora jer 25% takvih bolesnika, ukoliko je monoklonalni PSA između 4 i 10 ng/mL, ima nepalpabilni rak, dok je rizik znatno manji ako je vrijednost PSA ispod 4 ng/mL.<sup>4,11</sup> Loša specifičnost palpacije prostate s obzirom na detekciju raka manifestira se činjenicom da je tek oko polovica palpabilnih induracija uzrokovana rakom prostate a ostalo čine prostatoliti i ožiljno tkivo ranije preboljelih upala.<sup>11,12</sup> U procjeni lokalne proširenosti rektalnom palpacijom jedino je moguće pouzdano odrediti T1 i T4 stadij (nepalpabilni rak odnosno jako uznapredovali inkurabilni stadij), dok je razlikovanje kategorija T2 i T3 (što je za odluku o radikalnom liječenju ključno) ovom metodom krajnje nepouzdan.<sup>11,12</sup> Zbog znatnog kliničkog podcjenjivanja u diferencijaciji T2 od T3 stadija nemoguće je izbjeći još uvijek često kirurško ili radijacijsko liječenje stadija T3 koji već predstavlja lokalno uznapredovalu bolest.

Prostata specifični antigen (PSA) jedan je od najboljih markera u onkologiji, ali daleko od idealnog, jer iako mu osjetljivost s granicom 4 ng/mL zasad zadovoljava, specifičnost je slaba pa je mnogo lažno pozitivnih nalaza, a najviše u rasponu 4-10 ng/mL uz negativan nalaz digitorektalne pretrage. Poznato je da postoje bolesnici koji imaju rak prostate i uz PSA manji od 4 ng/mL. U njih se ne indicira daljnja dijagnostika osim redovitih kontrola jer ne predstavljaju značajnu proporciju. Iznimku od ovoga mogu činiti muškarci između 40 i 50 godina s opterećenom obiteljskom anamnezom.<sup>4</sup> U bolesnika s PSA iznad 10 ng/mL potrebno je učiniti biopsiju prostate bez obzira na nalaz rektalne palpacije kao i u slučaju svakog pozitivnog rektalnog pregleda bez obzira na vrijednost serumskog PSA.<sup>11</sup> Razne metode su pokušale nadoknaditi manjkavu specifičnost ukupnog PSA u serumu (*PSA-density*, *PSA-velocity*, *age-matched PSA* itd.), ali najpouzdanijim se zasad pokazao omjer slobodne frakcije i ukupnog PSA (engl. *free to total ratio*) ili F/T omjer.<sup>13</sup> Serumski vrijednost PSA nije dijagnostički test (poput testa na trudnoću) koji odgovara na pitanje ima li bolesnik rak ili nema, nego on određuje vjerojatnost za to. Nažalost, niti omjer slobodnog i ukupnog PSA (F/T) ne može nam ponuditi više od toga. Naime, ukoliko je F/Tx100 veći od 26% vjerojatnost nalaza karcinoma je samo 7%. Nasuprot tome, vjero-

jatnost je 59% ako je F/Tx100 manji od 10%. Ovi podaci se odnose samo na bolesnike s negativnim nalazom digitorektalne pretrage prostate.<sup>14,15</sup>

Unatoč nedostacima PSA je najznačajnije utjecao na činjenicu da danas rak prostate otkrivamo u sve ranijim fazama bolesti, a to je rezultiralo i sve mladim bolesnicima u kojih se bolest otkriva u izlječivoj fazi. Istodobno se povećava broj bolesnika koje radikalno liječimo kirurški ili radioterapijom, a smanjuje broj onih u kojih provodimo samo medikamentoznu hormonsku palijaciju. Upravo zato neželjene komplikacije bilo kojeg radikalnog načina liječenja polako postaju sve bitnije.

Transrektalni ultrazvuk i biopsija prostate s patohistološkom analizom uzoraka predstavljaju konačni odgovor na pitanje ima li bolesnik rak prostate. Ranije se biopsijski uzimalo 6 cilindara automatskim "pištoljem za biopsiju" koristeći iglu 18 Gauge, i to iz svakog režnja prostate po tri uzorka.<sup>11,16</sup> Današnja je praksa uzimati više uzoraka jer se povećava stopa detekcije karcinoma pa tako uzimamo 8-12 uzoraka, što ovisi o visini PSA, palpatornom nalazu, veličini prostate itd. Ovakvim biopsijama treba separatno uzimati tkivo periferne i prijelazne zone prostate, a uzorke je potrebno jasno označiti, s ciljem točne lokalizacije i volumetrije tkiva tumora, a što može biti od koristi u daljnjem planiranju radikalnog liječenja. Ukoliko bolesnik a priori nije kandidat za radikalno liječenje s kurativnom namjerom, ovako ekstenzivne biopsije nisu prijeko potrebne. Osim činjenice da biopsijom dobijemo histološku potvrdu dijagnoze, ta analiza nam daje i podatke o biologiji tumora procjenjujući njegovu diferenciranost metodom Gleasonovog zbroja. Dobro diferencirani tumori su oni s Gleasonovim zbrojem 2-4, srednje diferencirani 5-7, a krajnje zloćudni oni sa zbrojem 8 do 10. Saznanja o biologiji tumora mogu bitno utjecati na planiranje i vrstu daljnje terapije. Biopsiju i histološku analizu tkiva prostate također ne treba smatrati nepogrešivom jer je nerijetko potrebno postupak ponavljati i više puta ukoliko postoji jasna klinička indikacija, a histološki nalaz uporno ne otkriva tkivo tumora. Prema preporukama Europskog urološkog udruženja potrebno je individualno planirati potrebu za ponavljanjem biopsije ukoliko je histološki nalaz negativan, a klinička indikacija postoji i dalje.<sup>4</sup>

### Procjena proširenosti bolesti (*staging*)

Nakon što je dijagnoza postavljena i utvrđena biološka agresivnost raka Gleasonovim zbrojem, potrebno je procijeniti lokalnu, regionalnu i sustavnu proširenost bolesti kako bi se mogao odrediti najprikladniji način liječenja. Značenje pravilne procjene stupnja proširenosti bolesti najjasnije je kad kažemo kako isti stupanj proširenosti (*stage*) može zahtijevati različite terapijske opcije u ovisnosti o dobi bolesnika i komorbiditetu.<sup>4</sup>

Ranije je rečeno da već digitorektalnim pregledom možemo pouzdano razlikovati benigni nalaz prostate ili nepalpabilni rak (T1) od lokalno uznapredovale bolesti (T3/4). Međutim, najinteresantnije je pitanje, na koje nema pouzdanog odgovora, postoji li ekstrakapsularno širenje bolesti ili infiltracija sjemenih mjehurića? Niti transrektalni UZV kao ni kompjutorizirana tomografija (CT) ne mogu dati pouzdane odgovore na ova pitanja. Čak niti ukupna točnost transrektalne magnetne rezonance (MR), koja je kao metoda još uvijek slabo dostupna, ne prelazi 75% točnosti u detekciji ekstrakapsularnog širenja bolesti.<sup>17</sup> Najpouzdanija predikcija lokalnog širenja bolesti može se dobiti kombinacijom podataka o digitorektalnom nalazu, visini PSA, Gleasonovom zbroju i broju cilindara u kojem se nalazi tumorsko tkivo. U tom smislu osobito su korisne Partinove tablice procjene vjerojatnosti ekstrakapsularnog širenja bolesti. No niti takav način nije posve pouzdan kad se procjenjuje rizik na individualnoj osnovi.<sup>18</sup>

Sličan problem postoji i s procjenom rizika širenja bolesti u regionalne limfne žlijezde zdjelice. Načelno se može reći kako u bolesnika stadija T1/2, PSA ispod 20 ng/mL i Gleasonovog zbroja 6 ili manje postoji mogućnost zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova nešto manja od 10% pa se ne savjetuje daljnja evaluacija limfnih čvorova.<sup>4</sup> Štoviše, neki autori u takvim slučajevima, ukoliko se planira radikalna prostatektomija, smatraju kako ni limfadenektomija

nije nužna, dok drugi zagovaraju što opsežniju limfadenektomiju u gotovo svakog bolesnika.<sup>19,20</sup> Zbirna procjena rizika regionalne limfne zahvaćenosti i ovdje postoji temeljem kombinacije serumske vrijednosti PSA i Gleasonovog zbroja, ali je njezina vrijednost upitna na individualnoj bazi, tj. za pojedinog bolesnika.<sup>21</sup> Kompjutorizirana tomografija ili magnetna rezonanca ne mogu otkriti mikrometastaze. S druge strane, često se nakon biopsija prostate intraoperacijski nađu povećani regionalni limfni čvorovi a da u njima nema metastatskih depozita. Te činjenice upozoravaju na limitiranu vrijednost radioloških metoda u ranim fazama raka prostate.

Procjena sustavne proširenosti, odnosno detekcija koštanih metastaza, najpouzdanija je primjenom scintigrafije skeleta. Ova metoda, napretkom rane dijagnostike, uvelike gubi na svojem značenju jer u bolesnika s PSA ispod 20 ng/mL i uz dobro ili srednje diferencirani karcinom (Gleasonov zbroj ispod 7) mogućnost postojanja koštanih metastaza ne prelazi 1%. Stoga se scintigrafija u tih bolesnika ne savjetuje kao rutinski dio staging-algoritma.<sup>4,11</sup> Ona svakako zadržava svoju važnu ulogu u praćenju te pojavi recidiva bolesti i progredijentnoj metastatskoj fazi raka prostate. **M**

#### LITERATURA

- Rietter RE, de Kernion JB. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Walsh PC, ed. Campbell's urology. Philadelphia: PA: Saunders, 2002; 3003-5.
- Strnad M, Znaor A. Epidemiologija raka prostate. In: Šamija M, Orešić V, Solaric M, et al, eds. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 9-11.
- Yagoda A, Olsson C. Prostate cancer. In: Calabresi P, Schein PS et al, eds. Medical oncology. New York: McGraw-Hill Inc, 1993; 910-25.
- Aus G, Abbou C, Bolla A, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2001; 40(2):97-101.
- Hald T, Brading AF, Elbadawi A et al. Patophysiology of urinary bladder in obstruction end aging. Proceedings from 4<sup>th</sup> international Consultation on BPH. Health publication Ltd, 1998; 131-78.
- Kraljić I, Reljić A. Klinička slika i pregled bolesnika. In: Šamija M, Orešić V, Solaric M, et al, eds. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada 2002; 39-42.
- Narayan P. Prostate cancer. In: Tanagho EA, McAninch, eds. Smith's General urology. London: Appelton & Lange, 1995; 410-33.
- Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. Med Clin North Am 1987; 71:169-75.
- Pavone-Macaluso M. Carcinoma of the prostate-metastatic disease. In: Smith PH, ed. Combination therapy in urological malignancy. London: Springer-Verlag, 1989; 143-72.
- Shipley WU. Prostate cancer. In: Smith PH, ed. Combination therapy in urological malignancy. London: Springer-Verlag, 1989; 6-12.
- Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED et al, eds. Campbell's urology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992; 1159-221.
- Kirby R, Abbou C, Akdas A et al. Diagnosis and staging of prostate cancer. Proceedings from 1<sup>st</sup> International Consultation on Prostate Cancer. SCI Ltd, 1997; 211-26.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin Km et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279:1542-7.
- Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. J Urol 1998; 159:1595-8.
- Vessella RL, Lange PH. Issues in the assessment of PSA immunoassay. Urology 2000; 55:909-14.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital, rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143:1146-54.
- Brkljačić B. Kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija. In: Šamija M, Orešić V, Solaric M et al, eds. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 61-6.
- Partin AW, Kattan MW, Subing ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling EJ et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. JAMA 1997; 277:1445-51.
- Weckermann D, Wawroschek F, Harzman R. Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? Eur Urol 2005; 47:45-51.
- Heidenreich A, vonKnobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. J Urol 2001; 167:1681-4.
- Narayan P, Fournier G, Gajendran V, Leidich R, Lo R, Wolff JS et al. Utility of preoperative serum prostate specific antigen concentration and Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. Urology 1994; 44:519-24.