



RAK PROSTATE

Priručnik za bolesnike

Rak prostate

Priručnik za bolesnike

NAKLADNIK

Astellas d.o.o.
Ilica 1, 10.000 Zagreb

UREDNIČKI ODBOR

Marija Gamulin
Željko Kaštelan
Boris Ružić
Mladen Solarić

AUTORI

Zrna Antunac Golubić
Tomislav Kuliš
Hrvoje Kuveždić
Davor Librenjak
Tomislav Omrčen
Ante Reljić
Josip Španjol
Dag Zahirović

RECENZIJA

Mislav Grgić

BROŠURU PODRŽAVAJU

Referentni centar Ministarstva zdravlja za urološku onkologiju
Hrvatsko onkološko društvo
Hrvatsko urološko društvo
Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju
Hrvatsko društvo bolesnika s rakom prostate

OBLIKOVANJE I TISAK

Studio 2M d.o.o., Zagreb

NAKLADA

10.000 primjeraka

Zagreb, srpanj 2016.

Interni kod publikacije ONC/16/0062/SEE
ISBN 978-953-59176-0-1

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu Nacionalne
i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 000939467

Sve troškove pripreme i tiska snosi Astellas d.o.o.

Sadržaj

5	Uvod
6	Što je rak
6	Što je prostata
8	Što je rak prostate
8	Učestalost raka prostate
9	Čimbenici rizika za nastanak raka prostate
10	Određivanje stadija raka prostate
13	Određivanje histološkog gradusa (stupnja) raka prostate
14	Suočavanje s dijagnozom
15	Dijagnostika
22	Dijagnoza! Što sad?
23	Opcije liječenja raka prostate
26	Kirurško liječenje raka prostate
32	Radioterapija u liječenju raka prostate
46	Hormonska terapija raka prostate
51	Kemoterapija raka prostate
55	Popis pojmova





Uvod

Ova knjiga je namijenjena bolesnicima oboljelima od raka prostate i članovima njihovih obitelji. Sadržaj knjige bit će od koristi i onima kod kojih je postavljena sumnja na rak prostate.

U trenutku kada bolesnik sazna da je obolio od raka prostate, postavlja si mnoga pitanja. Bolesnike u pravilu zanima kako je nastao rak, kako se liječi, te kako mogu promijeniti svoje ponašanje i navike s ciljem bolje kvalitete života te u konačnici duljeg preživljenja. Nakon ovog saznanja i supruga i obitelj oboljelog su zabrinuti i puni pitanja, zato uvijek savjetujemo zajednički posjet liječniku sa suprugom ili članom obitelji.

Ova će knjiga pružiti informacije o:

- dijagnostici raka prostate
- liječenju raka prostate
- utjecaju liječenja na kvalitetu života
- suradnji s liječnikom

Niti jedna knjiga ne pruža sve informacije i odgovore na sva pitanja te je svakako preporučljivo informirati se i na drugim mjestima o raku prostate.

NE ZABORAVITE DA NITI JEDNA KNJIGA
NE MOŽE ZAMIJENITI RAZGOVOR S VAŠIM
LIJEČNIČKIM TIMOM KOJI MOŽE NAJBOLJE
PROCIJENITI VAŠE STANJE TE RIZIKE I
DOBROBITI SVAKOG OBLIKA LIJEČENJA.

Što je rak

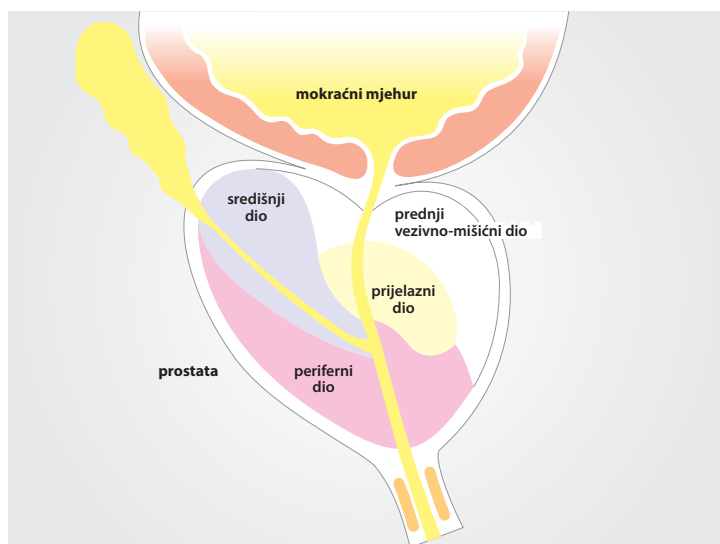
Ljudsko tijelo se sastoji od milijardi i milijardi stanica. Zdrave stanice organizma imaju svojstvo kontrolirane diobe. Pojam tumor označava svaku novotvorinu koja ima svojstvo nekontrolirane diobe stanica. Razlikujemo dobroćudne (benigne) i zloćudne (maligne) tumore. Maligni tumor, odnosno rak ima sposobnost lokalnog invazivnog rasta pa svojom veličinom i prodiranjem u zdravo tkivo uzrokuje različite simptome. Druga osobitost raka je sposobnost metastaziranja, tj. stvaranja novih tumora (presadnica) na udaljenim mjestima u tijelu. Stanice tumora obično metastaziraju putem krvi ili limfe.

Rak je u većini slučajeva izlječiva bolest ukoliko se rano otkrije. Ako se ne liječi, većina oblika raka dovodi do smrti, a rak predstavlja jedan od glavnih uzročnika smrti u razvijenim zemljama.

Što je prostata

Prostata je muška spolna žlijezda smještena u zdjelici, a kroz nju prolazi mokraćna cijev (uretra).

Slika 1.
Anatomski položaj prostate



Prostata je žljezdani organ (slika 1), što znači da se u acinusima malih žlijezda skuplja izlučevina prostate. Uloga joj je proizvodnja oko 20-30% sadržaja ejakulata (sjemene tekućine), dok sjemeni mjehurići (vezikule seminales) koji se izravno nadovezuju na prostatu proizvode oko 70% sadržaja ejakulata. Primarna uloga ove izlučevine je zaštita, prehrana i transport spermija na njihovom putu do ženske jajne stanice.

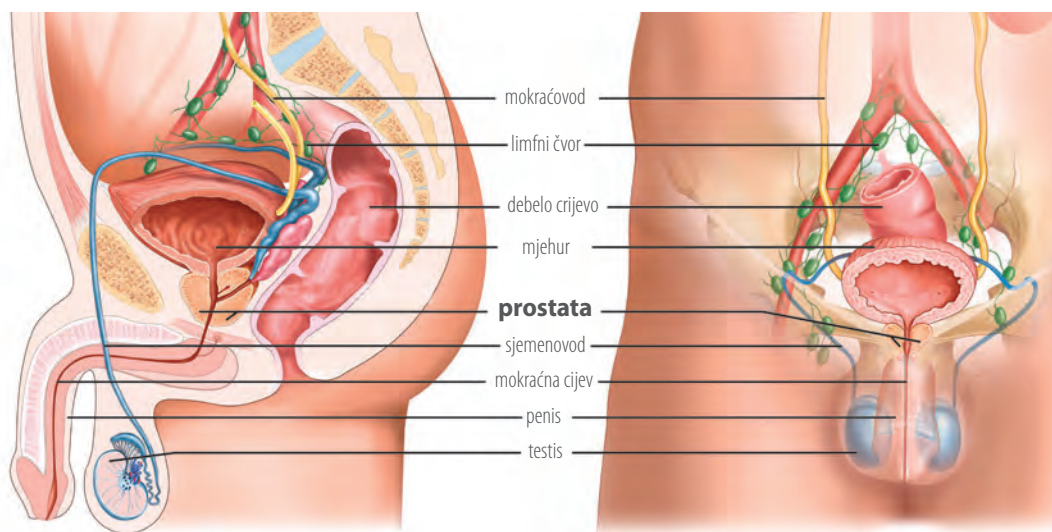
Veličina prostate kod mlađeg muškarca je obično oko 20 mL. Prostata ima oblik i veličinu kestena, od čega potječe narodni naziv kestenjača. Prostata polako raste kako muškarac stari. Obično je dijelimo na dva režnja, lijevi i desni, između kojih se nalazi udubljenje koje nazivamo sulkus prostate. Anatomski, prostata je položena nisko u zdjelici i povezuje mokraćni mjehur i penis. Baza prostate je vezana za vrat mokraćnog mjehura, a vršak prostate je usmjeren prema međici. Sa stražnje strane prostata je u tijesnom odnosu sa završnim dijelom debelog crijeva (rektum), (slika 2).

Radi svog položaja prostata je lako dostupna za palpaciju prstom kroz debelo crijevo, tzv. digitorektalni pregled (slika 8).

Također je lako dostupna biopsiji iglom kroz debelo crijevo ili kroz međicu (perineum) (slika 9).

Uloga prostate je pod izravnim utjecajem muškog spolnog hormona testosterona. Stanice raka prostate obično zadržavaju ovu ovisnost o testosteronu što je osnova hormonskog liječenja raka prostate.

Slika 2.
Anatomski položaj prostate



Što je rak prostate

Rak prostate je zloćudna (maligna) bolest prostate te obično raste polako i dugo je ograničen na prostatu. U usporedbi s drugim zloćudnim tumorima, rak prostate sporije raste i kasnije metastazira. Učestalost raka prostate raste s dobi te je tako 6 od 10 novooboljelih starije od 65 godina, a rijetko se dijagnosticira kod mlađih od 40 godina. Prosječna dob u kojoj se rak prostate otkrije je 66 godina. Muškarac može dugo imati rak prostate prije nego se otkrije. Poznato je kako mnogi muškarci umiru s rakom prostate, a ne od raka prostate. Pomoću testiranja PSA (prostata specifični antigen) i redovitih kontrola kod urologa danas se rak prostate većinom pravovremeno otkriva.

Simptomi raka prostate javljaju se relativno kasno. Prvi simptomi mogu biti tegobe mokrenja radi pritiska rastućeg tumora na uretru. No, tegobe mokrenja primarno su simptom dobroćudnog povećanja prostate te samo ponekad upućuju na rak prostate. U slučaju metastatske bolesti simptomi će ovisiti o mjestu metastaze. Uobičajena mjesta metastaziranja su kosti (posebno kosti zdjelice i kralježnice), limfni čvorovi, pluća i jetra. Najčešće metastazira u kosti, a tada simptomi uključuju bol u kostima i otežano kretanje te su mogući i prijelomi, tzv. patološke frakture.

Učestalost raka prostate

Rak prostate je po učestalosti u Republici Hrvatskoj i razvijenom svijetu drugi najučestaliji maligni tumor muškaraca, odmah iza raka pluća. Radi učestalosti i utjecaja na kvalitetu života predstavlja značajan javnozdravstveni problem. U RH godišnje ima oko 1700 novooboljelih muškaraca. 2012. godine dobno standardizirana stopa incidencije je bila 43,73 novooboljela na 100.000 muških stanovnika. Kao što je prikazano na slici 3, pojavnost u RH raste od 1997 godine (publikacija: Trends in prostate cancer incidence and mortality in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J.* 2012;53:109-14).

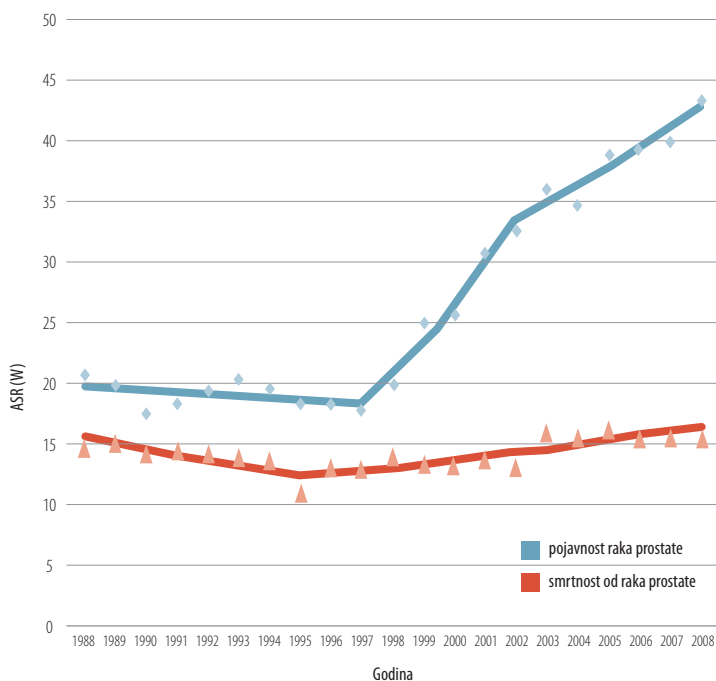
Navedeno možemo povezati s početkom primjene testiranja prostata specifičnog antigena (PSA) u RH. Srednji godišnji porast incidencije od 1997. do 2008. godine bio je 8,0%.

U RH godišnje umire oko 600 muškaraca zbog raka prostate. Kao što se vidi na slici 3, tijekom 20-godišnjeg razdoblja stopa smrtnosti je bez značajnije promjene, unatoč porastu incidencije. U zapadnim zemljama se unatrag nekoliko godina bilježi nešto značajniji pad smrtnosti, a za očekivati je sličan trend u skorijoj budućnosti u RH.

Čimbenici rizika za nastanak raka prostate

Čimbenik rizika je bilo koji čimbenik koji povećava mogućnost oboljenja od neke bolesti, u ovom kontekstu raka prostate. Neki čimbenici su promjenjivi, kao npr. pušenje, a neki su nepromjenjivi kao npr. pojava raka prostate u više članova iste obitelji. Iako nije poznat točan uzrok raka prostate poznajemo nekoliko rizičnih čimbenika.

- **Dob** je jasno povezana s rakom prostate, u pravilu nema raka prostate prije 40. godine života, a učestalost bolesti jako raste nakon 50. godine.



Slika 3. Incidencija (pojavnost) i mortalitet (smrtnost) raka prostate u RH od 1988. do 2008. godine

- **Rasa** utječe na mogućnost razvoja raka prostate, tako pripadnici crne rase imaju veći rizik nego bijelci, a azijati imaju najmanji rizik.
- Zamjećen je veći rizik ovisno o **zemljopisnom položaju**, tako je rak prostate češći u Sjevernoj Americi, Europi i Australiji nego na drugim kontinentima.
- **Obiteljska pojavnost raka prostate** povećava rizik za rak prostate, što ukazuje na određeni **genski** uzrok. Rak prostate kod više članova obitelji može povećati rizik u odnosu na ljude bez obiteljske povijesti bolesti raka prostate. Ranija dob pri dijagnozi (<60 godina) u prvom stupnju rodbinskih odnosa (otac ili brat) također barem dvostruko povećava rizik od razvoja bolesti kod krvnih srodnika.
- Čini se kako **prehrana** bogata crvenim mesom i mliječni proizvodi s visokim udjelom masti povećavaju rizik od raka prostate.
- Također, prema nekim procjenama, **debljina** dovodi do povećanog rizika za nastanak većih i agresivnih tipova raka prostate.
- Ima dokaza i kako **upale** prostate i **spolno prenosive infekcije** predstavljaju čimbenik rizika za razvoj raka prostate.

Određivanje stadija raka prostate

Stadij raka određuje se temeljem procjene veličine tumora prostate i proširenosti. Razlikuje se klinička i patološka procjena stadija. Konačna patološka potvrda stadija značajna je za prognozu i daljnje liječenje bolesnika.

Klinički stadij određuje se prije kirurškog liječenja i temelji se na kliničkom pregledu i rezultatima dijagnostičke obrade (obično se radi o različitim slikovnim metodama). Patološki stadij određuje se temeljem pregleda tkiva dobivenog operativnim zahvatom.

Klinički i patološki stadij ponekad se mogu razlikovati, a obično se dogodi da patološka procjena potvrdi viši stadij nego klinička procjena.

Inicijalno rak počinje svoj rast u prostati, kako raste tako se širi unutar prostate i lokalno prodire u susjedne strukture (slika 4). Kad tumorske stanice uđu u krvne ili limfne žile, mogu nastati metastaze (presadnice).

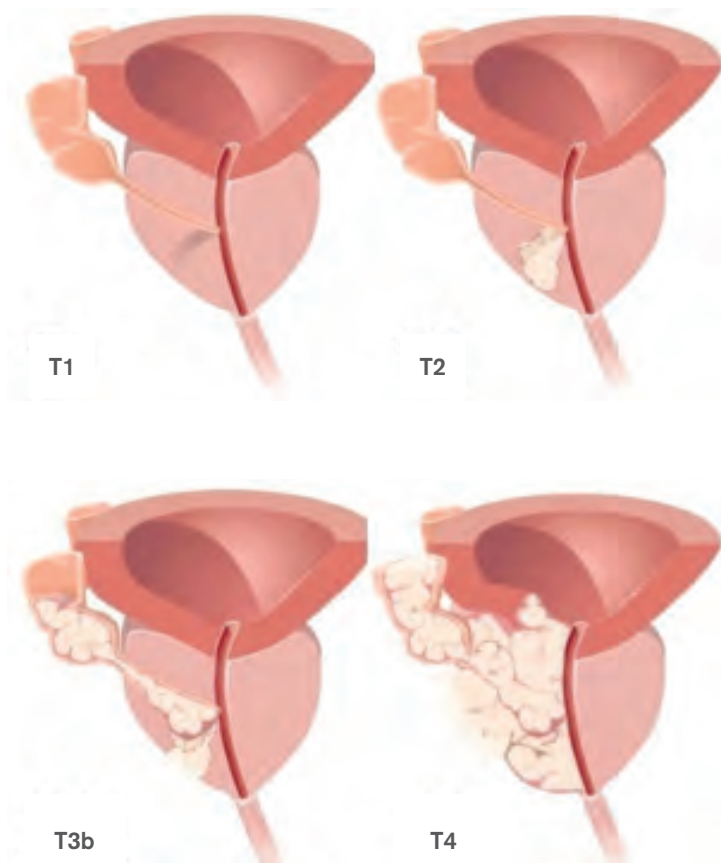
Podatak o veličini tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i prisutnosti metastaza značajno utječe na prognozu bolesti i plan liječenja raka prostate.

U određivanju stadija radi potrebe za standardizacijom obično se koristi TNM sustav.

T - određuje lokalni nalaz tumora

N - određuje status limfnih čvorova

M - određuje prisutnost metastaza



Slika 4.
T stadiji raka prostate

Tablica 1.
TNM klasifikacija
raka prostate

T - Primarni tumor	
TX	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Nema dokaza primarnog tumora
T1	Tumor je prisutan, ali se ne može otkriti klinički ili pomoću slikovnih metoda
T1a	Tumor je slučajno pronađen u manje od 5% tkiva prostate nakon resekcije prostate iz drugih razloga
T1b	Tumor je slučajno pronađen u više od 5% tkiva resecirane prostate
T1c	Tumor je nađen biopsijom iglom, a koja je učinjena zbog povišene razine PSA
T2	Tumor se može napipati digitorektalnim pregledom, ali se nije proširio izvan prostate
T2a	Tumor se nalazi u manje od pola jednog režnja prostate
T2b	Tumor se nalazi u više od pola jednog režnja prostate
T2c	Tumor se nalazi u oba režnja prostate
T3	Tumor se proširio kroz kapsulu prostate
T3a	Tumor se proširio kroz kapsulu na jednoj ili na obje strane
T3b	Tumor je zahvatio jedan ili oba sjemena mjehurića.
T4	Tumor se proširio na susjedne strukture (vanjski sfinkter, rektum, mišići levatore i/ili zdjelični zid)
N - Regionalni limfni čvorovi	
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M - Udaljene metastaze	
MX	Udaljene metastaze se ne mogu procijeniti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
M1a	U ne-regionalne limfne čvorove
M1b	Kosti
M1c	Druga mjesta

Određivanje histološkog gradusa (stupnja) raka prostate

Gradus tumora predstavlja stupanj diferenciranosti stanica raka. Određuje ga patolog i nalaz nam govori koliko stanice raka nalikuju stanicama normalnog tkiva. Određivanje gradusa je bitno jer predstavlja određivanje stupnja agresivnosti raka i pruža značajnu informaciju za prognozu bolesti. O gradu su ovisi i izbor metoda liječenja i tijeka liječenja raka prostate.

Pojednostavljeno, prema Gleasonovom gradu su u kliničkoj praksi rak prostate dijelimo na:

Dobro diferencirani rak

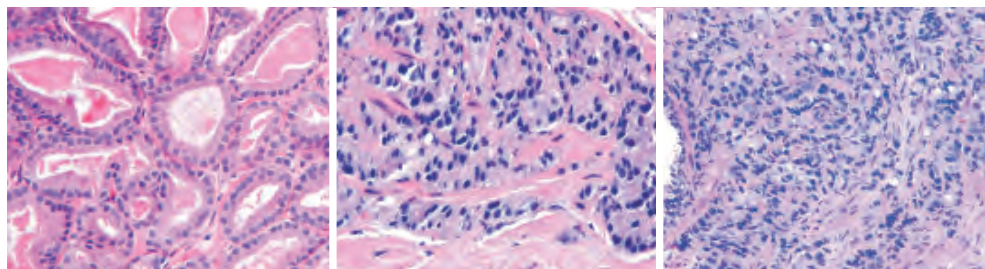
Gleason zbroj 2-6

Srednje diferencirani rak

Gleason zbroj 7

Slabo diferencirani rak

Gleason zbroj 8-10



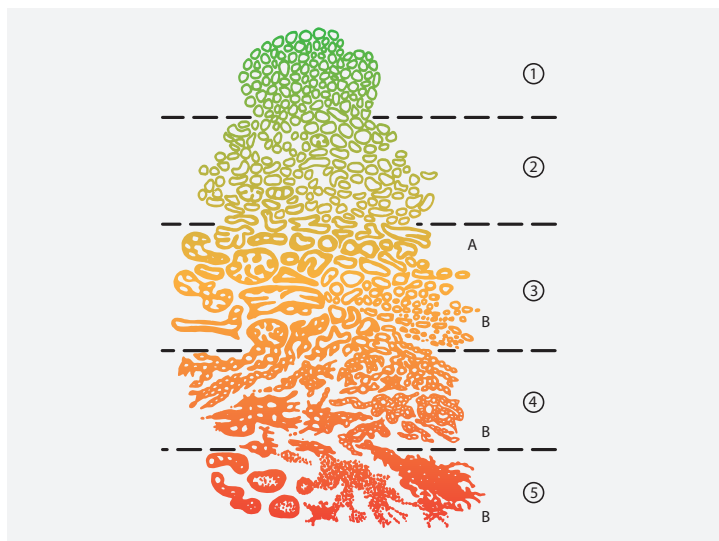
Kod raka prostate u primjeni je Gleasonov sustav gradiranja tumora. On se temelji na histološkim karakteristikama građe žlijezda tumora. Postoji pet različitih stupnjeva diferenciranosti tumora u Gleasonovom sustavu. Gleason 1 predstavlja najbolje diferencirani stupanj, a Gleason 5 najagresivniji oblik tumora prostate. U samom nalazu tumora moguće je naći više različitih Gleason stupnjeva. U praksi se pokazalo kako je prognoza bolesti najbolje povezana sa zbrojem dvije najzastupljenije komponente tumora. Tako razlikuje Gleason zbroj od 2 do 10. Što je viši Gleasonov zbroj to je veća vjerojatnost agresivnosti tumora i bržeg rasta. Obično Gleason zbroj 8-10 upućuje na ozbiljniju prognozu.

Slika 5.

Histološki prikaz diferenciranosti raka prostate

Slika 6.

Shematski prikaz stupnjevanja po Gleasonu. Zelenom bojom prikazan je niži, a crvenom viši stupanj po Gleasonu.



Suočavanje s dijagnozom

Praktično i emocionalno može biti vrlo teško nositi se s dijagnozom raka prostate. U početku, vjerojatno se osjećate vrlo uznemireno, uplašeno i zbunjeno. Kasnije može biti ljutnje ili nevjerice. Možda mislite da su stvari izvan vaše kontrole.

U ovom trenutku vrlo važno je imati pravilne informacije o vrsti raka i mogućem tijeku liječenja. *Bolesnici koji su dobro informirani o svojoj bolesti i liječenju u stanju su donositi odluke i nositi se s onim što se događa.*

Zapamtite kako niste sami. I drugi ljudi su prošli kroz iskustvo dijagnoze i liječenja raka prostate. Postoje udruge oboljelih od raka prostate koje mogu dati podršku i informacije. Od velike pomoći može biti razgovor s drugim ljudima koji su prošli ili prolaze kroz slična iskustva.

Vaši prijatelji i obitelj mogu također imati pomiješane osjećaje. Može im biti teško govoriti o tome što Vam se događa. Nekim obiteljima je teško govoriti o raku ili podijeliti osjećaje. Ako ste osoba s rakom ili član obitelji oboljelog, potražite prijatelje ili rodbinu s pozitivnim stavom. Oni mogu biti od velike koristi i pomoći Vam da se osjećate bolje.

Imajte na umu kako se ne moraju sve stvari riješiti odjednom. Možete rješavati pitanja jedno po jedno. Ako Vam je potrebna pomoć slobodno

je zatražite. Vaš liječnik će znati koga možete kontaktirati i kako dobiti pomoć. On Vas može povezati s ljudima koji su posebno obučeni za pružanje podrške bolesnicima.

Dijagnostika

PSA

Prostata specifični antigen (PSA) predstavlja značajan alat u dijagnostici, prognozi, liječenju i praćenju bolesnika oboljelih od raka prostate. PSA je protein kojega luče žlijezde prostate, i on je normalno prisutan u ejakulatu u jako visokoj koncentraciji jer je bitan za funkcioniranje spermija.

ZANIMLJIVO JE SPOMENUTI POVIJEST OTKRIĆA PSA. NAIME, PSA JE OTKRIVEN U SKLOPU KRIMINALISTIČKIH ISTRAGA S CILJEM POTVRDE PRISUTNOSTI TRAGOVA EJAKULATA KOD ŽRTAVA SILOVANJA.

PSA se primjenjuje kao tumorski biljeg u dijagnostici raka prostate. Za ove potrebe određuje se koncentracija PSA u krvi. Obično je koncentracija PSA niska u krvi zdravog muškarca. Stanja koja utječu na zdravlje prostate kao što su rak, upala, mehanička manipulacija (vožnja bicikla, pregled prostate prstom) i spolni odnosi mogu dovesti do poremećaja arhitekture žlijezda u prostati i porasta koncentracije PSA u krvi. PSA ne predstavlja isključivo proizvod raka prostate niti je izravni dokaz postojanja raka. Ali uz pravilno korištenje i procjenu vrijednosti PSA mogu se postići izvrsni rezultati u dijagnostici raka i smanjiti broj negativnih rezultata.

Tragom navedenog, a kroz mnogobrojna istraživanja utvrđene su smjernice za tumačenje vrijednosti PSA u dijagnostici raka prostate. Uobičajeno je da se povišenim vrijednostima smatra PSA viši od 4 ng/mL. U praksi je tumačenje PSA i odluka o daljnjem postupanju složenija te će liječnik uzeti u obzir:

- dob bolesnika
- veličinu prostate

- ranije vrijednosti PSA
- brzinu porasta vrijednosti PSA u odnosu na vrijeme
- udio pojedinih sastavnica PSA
- rezultate ranijih eventualnih biopsija prostate
- lijekove koje bolesnik uzima
- aktivnosti neposredno prije vađenja krvi za PSA
- mogućnost postojanje upale prostate
- digitorektalni pregled

Tablica 2.

Vjerojatnost za rak prostate ovisno o razini PSA.

Koncentracija PSA (ng/mL)	Vjerojatnost raka prostate (%)
0,00 – 0,5	6,6
0,6 – 1,0	10,1
1,1 – 2,0	17,0
2,1 – 3,0	23,9
3,1 – 4,0	26,9

Preporuke za probir Europskog urološkog društva

Probir je proces dijagnosticiranja neke bolesti kod pojedinca koji ne pokazuje simptome i znakove bolesti (slika 9.). Populacijski probir obično se definira kao sistematski pregled asimptomatskih ljudi koji su u riziku od neke bolesti i obično je pokrenut od strane Ministarstva zdravstva. Za razliku od toga, rano otkrivanje ili oportunistički probir sastoji se od traženja pojedinačnog oboljelog obično na inicijativu samog bolesnika ili njegovog liječnika.

Cilj probira je otkriti rak u ranoj fazi, kad se može uspješno izliječiti, a istovremeno i poboljšati buduću kvalitetu života bolesnika.

Po kriterijima za probir Svjetske zdravstvene organizacije, probir je opravdan ako je riječ o teškoj bolesti čiji je tijek poznat. Asimptomatska



Slika 7.
Probir u populaciji.

faza bolesti kada bolesnik nema tegoba/simptoma traje dovoljno dugo. Postoje terapije, protokoli liječenja koje provode ustanove za provođenje probira i liječenje, postoji test za probir koji je svima dostupan a trošak po bolesniku je ekonomski opravdan.

Među stručnjacima je probir za rak prostate predmet stalnih rasprava i kontroverzi. Trenutna preporuka je omogućiti oportunistički probir informiranim relativno zdravim muškarcima koji imaju očekivano preživljenje dulje od 10-15 godina. Rizične skupine su:

- muškarci stariji od 50 godina
- muškarci stariji od 45 godina uz pozitivnu obiteljsku anamnezu
- muškarci s PSA > 1 ng/mL u dobi od 40 godina
- muškarci s PSA > 2 ng/mL u dobi od 60 godina

Digitorektalni pregled (DRP)

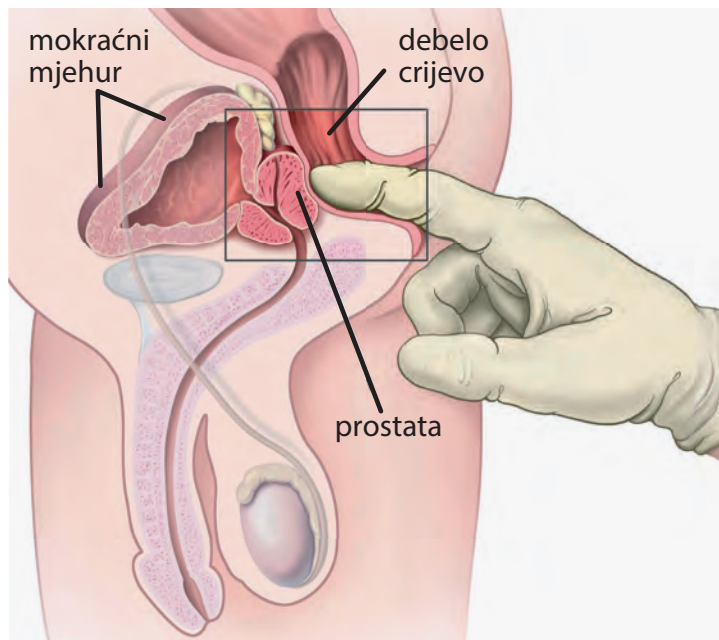
Prostata je dostupna izravnoj palpaciji prstom kroz završno debelo crijevo (rektum) (slika 8).

Ovim pregledom ocijenit će se:

- veličina prostate
- konzistencija prostate
- bolnost prostate
- prisutnost i veličina eventualnih tumorskih otvrdnuća

Slika 8.

Shematski prikaz digitorektalnog pregleda prostate.



Digitorektalni pregled će možda biti izvršen u više navrata tijekom dijagnostičkog procesa i liječenja. Ova pretraga liječničkom timu daje informacije značajne u odluci o opravdanosti biopsije prostate i o planu liječenja.

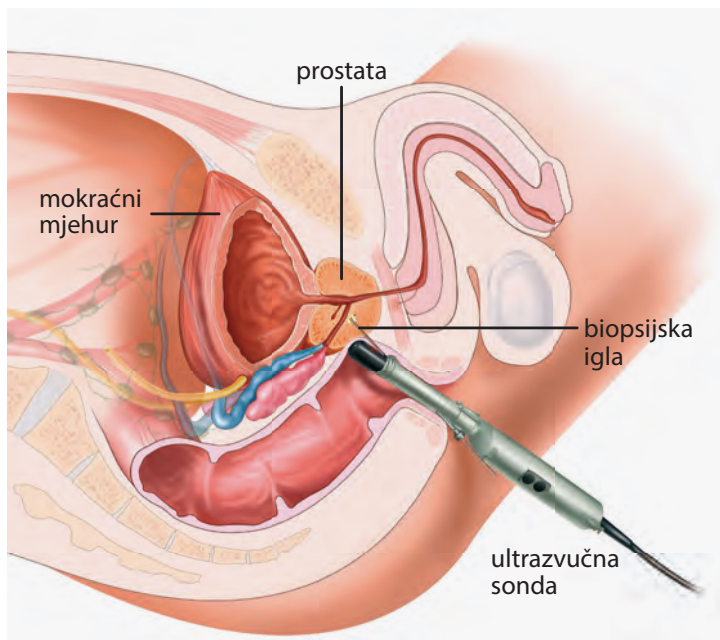
Biopsija prostate

Dijagnozu raka prostate i odluku o njegovom liječenju nemoguće je donijeti bez patohistološke potvrde postojanja raka. Radi svog anatomskeg položaja prostata je izravno dostupna iglenoj biopsiji tj. uzimanju uzorka tkiva prostate za patohistološku dijagnostiku.

Urolog će temeljem vrijednosti PSA, anamneze i digitorektalnog pregleda postaviti indikaciju za biopsiju prostate.

Prije dogovora za biopsiju liječnik će objasniti razloge za biopsiju, način izvođenja, dati će upute za pripremu za biopsiju i objasniti moguće komplikacije.

Biopsija prostate se izvodi na dva načina: kroz debelo crijevo ili kroz perineum (međicu). U standardnoj praksi se u pravilu radi biopsija kroz debelo crijevo, a samo u odabranim slučajevima (npr. bolesnik



Slika 9.
Biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka.

više nema završni dio debelog crijeva) radi se biopsija kroz međicu.

U sklopu pripreme za biopsiju nužno je slijediti upute koje dobijete kao i dogovoriti se oko primjene lijekova koji utječu na zgrušavanje krvi (ukoliko ih uzimate).

Sam zahvat se izvodi pod kontrolom ultrazvuka. Na početku zahvata se u debelo crijevo uvodi ultrazvučna sonda. Liječnik će se u dogovoru s pacijentom odlučiti za primjenu nekog oblika anestezije. Pod kontrolom ultrazvuka se na uobičajenim mjestima (obično 10-12 mjesta u perifernom dijelu prostate) uzme uzorak za patohistološku analizu (slika 9.).

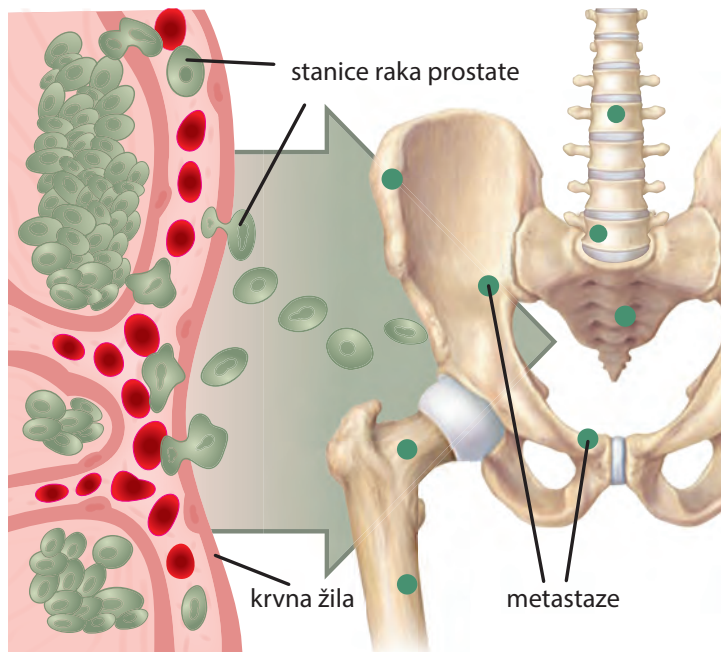
Nakon zahvata bolesnik može imati tragove krvi u stolici, urinu i ejakulatu, što može potrajati i do nekoliko tjedana. S ciljem smanjenja mogućnosti infekcije liječnik će savjetovati upotrebu antibiotika.

Slikovne pretrage

Nakon što je postavljena dijagnoza raka prostate liječnik može preporučiti dodatne pretrage. Obično se radi o slikovnim pretragama

Slika 10.

Primjer metastaziranja raka prostate.



kojima se pokušava utvrditi prisutnost eventualnih metastaza i lokalna proširenost bolesti. Ove pretrage se obično rade kad postoji sumnja na proširenost bolesti i kad rezultat pretraga može utjecati na promjenu plana liječenja (slika 12.).

Scintigrafija skeleta

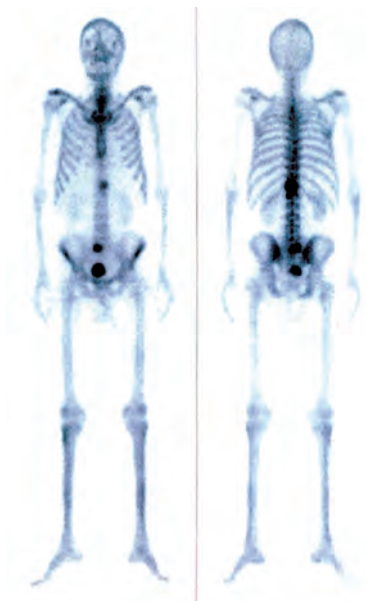
Rak prostate obično prvo metastazira u kosti. Ove metastaze mijenjaju lokalni metabolizam kosti. Jedna od metoda za dijagnostiku promjena na kostima je scintigrafija kostiju. Scintigrafija skeleta koristi radioaktivni kontrast koji se nakuplja u kostima i to u većoj koncentraciji na mjestu pojačanog metabolizma kosti. Također, nalaz može značiti da bolesnik ima koštane metastaze (slika 11.).

Višeslojni CT (MSCT)

MSCT je brza i jednostavna slikovna metoda koja koristi rendgenske zrake za izradu trodimenzionalne slike unutrašnjosti tijela. Ovom pretragom moguće je potvrditi sumnju na metastaze u limfnim čvorovima i drugim dijelovima tijela.

Magnetska rezonancija (MR)

MR je također slikovna pretraga koja daje trodimenzionalne slike unutrašnjosti tijela korištenjem jakog magnetskog polja. Ovom pretragom moguće je potvrditi sumnju na metastaze u limfne čvorove i druge dijelove tijela. Dodatno, u određenim slučajevima moguće je učiniti MR prostate koji može dati dodatne informacije o lokalnom nalazu tumora i pomoći u odluci o biopsiji i daljnjem liječenju.

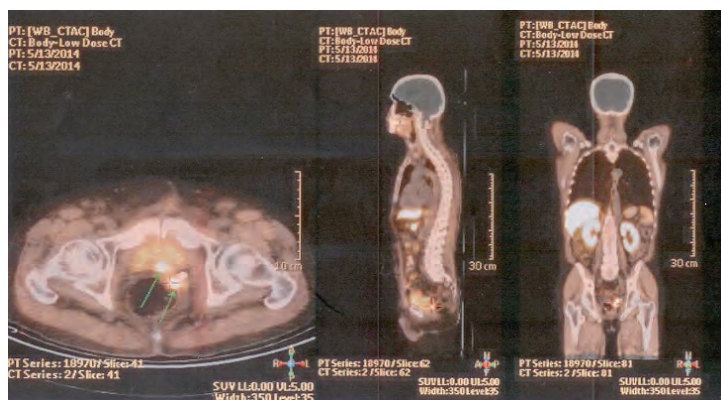


Slika 11.

Scintigrafija kosti, primjer M1b stadija. Presadnice u 12. prsnom, 1. slabinskom kralješku i u području križne kosti.

PET CT (pozitronska emisija tomografija)

PET CT je slikovna metoda koja kombinira primjenu radioaktivnog kontrasta i rendgenskih zraka za prikaz trodimenzionalne slike tijela i lokacije sumnjivih promjena. Liječnik je može tražiti u specijalnim slučajevima kad treba razjasniti određene dijagnostičke dileme i kada rezultati pretrage mogu promijeniti plan liječenja. U dijagnostici raka prostate obično se koristi kontrast s kolinom (slika 12.).



Slika 12.

PET CT s kolinom



Dijagnoza! Što sad?

Rak prostate karakterizira izrazita biološka raznolikost od gotovo dobroćudnih oblika raka tzv. indolentnog raka do izrazito agresivnih, brzorastućih tumora. Dva bolesnika s istim vrijednostima PSA ili istim patohistološkim nalazom ne moraju biti identičnog očekivanog tijeka bolesti. U svakom slučaju u obzir treba uzeti da se danas većina slučajeva raka prostate otkriva pravovremeno zahvaljujući oportunističkom probiru koji se primjenjuje u RH. Kod takvih bolesnika imamo više nego dovoljno vremena za pravodobnu, informiranu i razboritu odluku o tijeku liječenja.

Za liječnika je teško kad treba bolesniku reći kako je došao nalaz koji potvrđuje rak prostate. Reakcije bolesnika su različite. U tom trenutku je od pomoći ukoliko bolesnik ima pratnju, obično u vidu partnerice ili člana obitelji. Najvažnije je bolesniku pojasniti dijagnozu, objasniti trenutnu prijetnju od tumora i upoznati ga s mogućim tijekom liječenja u njegovom slučaju.

Opcije liječenja raka prostate

Pri odluci o daljnjem liječenju liječnički tim će uzeti u obzir različite čimbenike:

- dob
- dosadašnje bolesti
- terapiju koju bolesnik uzima za druge bolesti
- oblike liječenja eventualnih ranijih bolesti (operacije, radioterapiju, kemoterapiju)
- gradus i stadij tumora, odnosno stupanj proširenosti bolesti
- PSA (prostate specifični antigen)
- DRP (digitorektalni pregled)
- nalaze slikovnih pretraga
- dosadašnji tijek liječenja raka prostate

Ovisno o navedenim čimbenicima i želji bolesnika na raspolaganju je veći broj metoda liječenja:

- aktivno nadziranje
- praćenje do pojave simptoma
- radikalna prostatektomija
- radioterapija
- hormonsko liječenje
- kemoterapija



Multidisciplinarni tim

Ovisno o proširenosti bolesti i karakteristikama primarnog tumora prostate, dostupni su različiti oblici liječenja. Obzirom na preklapanja indikacija za različite oblike liječenja, potrebu za različitom brzinom započinjanja terapije, stalno unaprjeđivanje dostupnih načina liječenja, danas se preporuča donositi odluke o liječenju, kao i eventualne kasnije odluke o promjeni tijeka liječenja raka prostate multidisciplinarno. U interesu bolesnika je da bude informiran o svojoj bolesti i sudjeluje u odlučivanju zajedno s liječničkim timom.

Stalni dio liječničkog tima čine:

- onkolozi
- urolozi
- patolozi
- radiolozi

Liječnički tim stalno surađuje i po potrebi se konzultira s drugim specijalistima:

- anesteziolozi
- specijalisti nuklearne medicine
- psihijatri
- psiholozi
- fizijatri

Aktivno nadziranje

Svaki oblik liječenja ima svoje učinke i moguće komplikacije koje utječu na kvalitetu života bolesnika. U današnje doba široke primjene PSA, određen broj bolesnika se otkrije relativno rano, a možda imaju rak prostate koji im nikad neće ugroziti život. Takvim bolesnicima se može odgoditi aktivno liječenje i na taj način im održati dotadašnju kvalitetu života bez nepotrebnih pretraga i neželjenih posljedica aktivnog liječenja. Odluka o aktivnom nadziranju treba biti temeljena na detaljnoj informiranosti bolesnika i provedena i u dogovoru s liječničkim timom. Provodi se kod



bolesnika kod kojih je na temelju određenih parametara bolesti mala vjerojatnost napredovanja bolesti u definiranom vremenskom intervalu, pa odgoda aktivnog liječenja neće ugroziti mogućnost izlječenja od raka prostate. Obično se radi o bolesnicima s niskim PSA, niskim Gleason zbrojem, lokalno ograničenim i malim tumorom.

U aktivnom nadziranju važno je da je bolesnik upoznat s rizicima, da sluša upute i redovito dolazi na kontrole. Za vrijeme aktivnog nadzora u određenim vremenskim intervalima ponavljat će se:

- PSA
- DRP (digitorektalni pregled)
- biopsija prostate

Cilj je ovih pretraga pravovremeno najaviti napredovanje bolesti kako bi se započelo s aktivnim liječenjem.

Praćenje do pojave simptoma

Poseban oblik liječenja u kojem se ne provodi aktivno liječenje nego se odgađa do eventualne pojave simptoma. Provodi se kod odabranih bolesnika obično starije životne dobi i s vrlo ranim stadijem bolesti niskog gradusa. Praćenje se može koristiti i kod bolesnika kod kojih se procijeni da neće dobro podnijeti drugi oblik liječenja ili koji boluju od drugih ozbiljnih bolesti. Podrazumijeva odgađanje aktivnog liječenja do pojave simptoma obično uzrokovanih metastazama.



Kirurško liječenje raka prostate

Kirurški pristup bolesniku s rakom prostate uključuje tri vrste operacija. To su radikalna prostatektomija, subkapsularna orhidektomija i perkutana nefrostomija.

Primarno treba spomenuti **radikalnu prostatektomiju** koja ima za cilj izliječiti bolesnika ukoliko je bolest ograničena na prostatu i nije se proširila u zdjelične limfne čvorove ili zahvatila kosti. **Subkapsularna orhidektomija**, kao oblik hormonskog liječenja izvodi se s namjerom usporenja daljnjeg napredovanja bolesti i ne može izliječiti bolesnika.

Perkutana nefrostomija je kirurški zahvat kojim se omogućuje izlučivanje urina direktnom punkcijom bubrega pod vizualnom kontrolom ultrazvuka, a indicirana je u bolesnika s terminalnom fazom bolesti koji više ne može spontano mokriti i nikakav drugi oblik oticanja urina nije moguć.

Radikalna prostatektomija

Ovisno o patohistološkom nalazu i preoperativnim parametrima bolesti radikalna prostatektomija može biti jedini oblik liječenja ili tek prvi oblik u planu liječenja.

Radikalna prostatektomija je kirurška metoda liječenja raka prostate kojom se odstranjuje prostata u cijelosti zajedno sa sjemenim mjehurićima (dva sitna organa vezana uz prostatu koja tijekom života proizvode jedan dio sjemene tekućine). Najčešće, ali ne nužno uvijek, tokom iste operacije odstranjuju se i limfni čvorovi zdjelice. Cilj operacije je u cijelosti odstraniti prostatu s tumorskim tkivom i ponovo spojiti mokraćni mjehur i mokraćnu cijev da se postoperativno omogući daljnje spontano mokrenje. Ukoliko je indicirano i tehnički izvedivo treba pokušati očuvati živčana vlakna i male krvne žile zdjelice sa ciljem održanja erekcijske funkcije postoperativno.

Operacija se može učiniti klasičnim tzv. otvorenim kirurškim pristupom rezom kroz kožu ispod pupka do stidne kosti – retropubična radikalna prostatektomija. Drugi način je laparoskopska tehnika operacije, pri kojoj se na trbuhu napravi obično pet manjih rezova kroz koje se uvode kamera i radni instrumenti pomoću kojih se izvodi operativni zahvat, i koja kirurgu omogućuje bolju vizualizaciju malih struktura u operacijskom polju. Kod ove metode kirurškog liječenja postoperacijski tijek je kraći zahvaljujući bržem oporavku bolesnika. To, međutim, vrijedi samo u odabranim slučajevima kod kojih nema nikakvih dodatnih rizika od komplikacija. Naime, u osnovi je kirurški postupak u zdjelici identičan radi li se o otvorenoj ili laparoskopskoj operaciji pa su i gotovo sve komplikacije obje vrste zahvata gotovo identične. Ponekad bolesnici imaju pogrešno mišljenje da je laparoskopski oblik liječenja gotovo bezopasan i bez komplikacija samo zato jer nema kožnog reza i jer se operacija svrstava u kategoriju „minimalno invazivne“ kirurgije. Treći oblik izvođenja radikalne prostatektomije je tzv. „robotska prostatektomija“ koja je u osnovi identična laparoskopskom zahvatu a dodatne prednosti su još veće uvećanje slike na video opremi i preciznija kontrola pokreta kirurga što je omogućeno posebnim instrumentima i kompjutorskom kontrolom.



Nakon učinjene operacije bolesnik nekoliko dana ima urinarni kateter i to sve dok novoformirani spoj mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi ne zacijeli (obično 5-10 dana).

Kako se pripremiti za zahvat

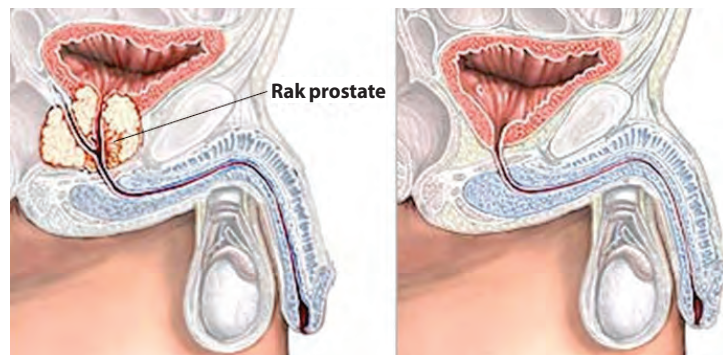
Anesteziolog će razgovarati s Vama o terapiji koju uzimate i da li eventualno uzimate lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi, te kada ih prestati koristiti. Kao pripremu za anesteziju nužno je prestati jesti, piti i pušiti 6 sati prije operativnog zahvata.

Koje su komplikacije operacije

Radikalna prostatektomija je velik kirurški zahvat. Stoga ima rizike slične drugim velikim operativnim zahvatima uključujući:

- srčane tegobe
- trombozu
- emboliju
- alergijsku reakciju na lijekove
- tegobe disanja
- infekciju rane
- bolnost u područje operacije
- ozbiljnije krvarenje

Slika 13.
Radikalna
prostatektomija



Za vrijeme bolničkog liječenja moguća je pojava infekcije uz povišenu tjelesnu temperaturu, a također je moguće značajnije krvarenje koje zahtjeva transfuziju krvi ili kiruršku reintervenciju.

Po otpustu iz bolnice javite se liječniku u bolnicu u slučaju:

- pojave povišene tjelesne temperature
- značajnijeg krvarenja
- jače boli
- tegoba mokrenja

Specifične komplikacije radikalne prostatektomije

- postoperacijska inkontinencija većeg ili manjeg stupnja
- postoperacijska impotencija
- usporeno cijeljenje anastomoze (novog spoja) mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi
- obilna sekrecija limfne tekućine nakon odstranjenja limfnih čvorova zdjelice
- kasna komplikacija: nastanak stenozе (suženja) anastomoze što je praćeno izrazito otežanim mokrenjem

Inkontinencija

Nakon vađenja katetera neizbježno je oslabljena kontrola mokrenja i inkontinencija – nemogućnost zadržavanja mokraće. To je posljedica oslabljenog mišića sfinktera koji čini temelj mehanizma kontinencije. Međutim, funkcija kontrole mokrenja se postupno oporavlja i to kroz par dana. U nekih bolesnika je potrebno i dulje vrijeme za oporavak te funkcije što ovisi o više različitih čimbenika. U svakom slučaju redovito vježbanje kontrakcije i relaksacije mišića sfinktera dna zdjelice pridonosi bržem oporavku kontinencije (npr. kao da pokušavate zadržati mokraću ili spriječiti vodenu stolicu). Takve vježbe su svojevrсна rehabilitacija ili fizikalna terapija. Srećom, značajni stupanj postoperacijske inkontinencije se viđa vrlo rijetko.



Eretilna disfunkcija

Nažalost, očuvanje erektilne funkcije je neuspješno u velike većine operiranih. Kraj prostate prolaze živci i krvne žile za penis koji se za vrijeme operacije ozlijede. Operater za vrijeme operacije može pokušati sačuvati navedene živce no ishod prvenstveno ovisi o agresivnosti i stadiju raka u prostati. Pored toga, u slučajevima agresivnijeg oblika raka prostate nije niti opravdano pokušati sačuvati funkciju erekcije riskirajući pri tom onkološki ishod operacije koji je ipak najvažniji cilj. Od odlučne je važnosti i stanje prijeoperacijske erekcijske funkcije kao i dob te motiviranost bolesnika za očuvanjem erekcijske funkcije poslije operacije.

Tijek liječenja nakon operacije

Ovisno o nalazu PSA nakon operacije i patohistološkom nalazu ovisi odluka o daljnjem liječenju. U slučaju potrebe za dodatnim oblicima liječenja liječnički tim će to raspraviti s bolesnikom.

Kontrola i praćenje bolesnika biti će potrebni barem još pet godina. Potrebne su redovne kontrole uz kontrolne vrijednosti PSA. Praćenje je bitno kako bi se zabilježio postoperativni oporavak, raspravile eventualne promjene ponašanja i najvažnije kako bi se pravovremeno uočio mogući povrat bolesti.

Subkapsularna orhidektomija

Subkapsularna orhidektomija je kastracijska operacija kojom se odstranjuje tkivo testisa sa ciljem uklanjanja izvora testosterona - muškog spolnog hormona. Osim kirurške, dostupna je i medikamentozna kastracija (vidi str. 47). Testisi izlučuju 90% tjelesnog testosterona dok ostatak nastaje u nadbubrežnim žlijezdama. U terapijskom smislu, učinak tog manjeg ostatnog testosterona iz nadbubrežnih žlijezda se dodatno blokira primjenom antiandrogenih lijekova. Liječnik urolog će u dogovoru s bolesnikom i liječnikom anesteziologom odabrati najprihvatljiviji oblik anestezije u pojedinom slučaju i sam zahvat nije praćen češćim niti ozbiljnijim komplikacijama. Obično se koristi lokalna ili regionalna anestezija. Uklanjanje izvora testosterona ovom operacijom je nepovratno.

Ukoliko koristite lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi liječnik će Vas savjetovati o planu prekida terapije. Na dan zahvata trebate biti natašte.

Moguće komplikacije su:

- krvarenje
- infekcija rane i bol
- sporije zarastanje rane

Preporuke za ponašanje kod kuće su:

- održavati redovitu higijenu skrotalne regije
- izbjegavati teže fizičke napore
- izbjegavati saunu i tople kupke

U slučaju značajnijeg krvarenja, temperature i jačih bolova preporuka je javiti se liječniku u bolnicu.

Perkutana nefrostomija

Kirurško postavljanje drenažnih katetera u bubrege pod kontrolom ultrazvuka. Zahvat se izvodi u lokalnoj analgeziji kao metoda nužde u slučajevima kad nikako drugačije ne možemo osigurati izlučivanje stvorene mokraće i tako omogućiti eliminaciju tekućine i štetnih produkata metabolizma iz tijela.



Radioterapija u liječenju raka prostate

Što je radioterapija?

Radioterapija je lokalni oblik liječenja u kojem se primjenom ionizacijskog zračenja nastoji zaustaviti rast i uništiti tumor. Zračenje je pojava isijavanja čestica i/ili elektromagnetskih zraka iz materije pri čemu se kroz prostor prenosi energija. Zbog međudjelovanja energije i ljudskog tkiva nakon fizikalno-kemijskog učinka, nastupaju biološke posljedice koje se koriste u liječenju. Smatra se da je osjetljivost na zračenje zdravih i bolesnih tkiva (tumora) različita, a posebice je različita učinkovitost popravka nastalih bioloških oštećenja. Npopravljena oštećenja molekula u tumorskim stanicama se množe dovodeći do prestanka rasta, a dijelom i smrti ovih stanica.

Vanjsko i unutarnje zračenje

Izvori zračenja mogu biti izvan tijela (*vanjsko zračenje* ili *teleradioterapija*) ili mogu biti uvedeni u tijelo te su tada u neposrednom kontaktu s tumorom (*brahiterapija*). Pri liječenju brahiterapijom izvori zračenja mogu biti trajno ugrađeni u tumor ili se tumor izlaže ovim izvorima privremeno u nekoliko navrata. U liječenju se mogu koristiti fotonski snopovi X zraka ili čestično zračenje elektronima ili protonima. Fizikalna priroda X zraka, kao elektromagnetskih valova, jednaka je prirodi svjetlosti, a razlikuju se jedino po većoj energiji koju prenose (više milijuna volti). S obzirom na iznimno veliku cijenu uređaja uz ograničenu prednost, zračenje protonima je moguće samo u nekoliko svjetskih centara.

Kada se preporučuje radioterapija?

Radioterapija se provodi u preko 50% bolesnika sa zloćudnim tumorima. To je značajan i vrlo čest oblik liječenja bolesnika s rakom prostate. Ciljevi radioterapije raka prostate su: izlječenje ili palijacija. Izlječenje raka prostate radioterapijom postiže se tzv. radikalnom primarnom radioterapijom. Sa ciljem izlječenja radioterapija se može provoditi dodatno, nakon prethodne prostatektomije. Palijativnom radioterapijom smanjuju se tegobe zloćudnog tumora koji se ne može izliječiti.



Primarna radikalna radioterapija

Radi se o jednakovrijednom obliku liječenja raka prostate kao što je prostatektomija. Ovo liječenje je opravdano u bolesnika koji imaju rak prostate ograničen na samu prostatu ili se proširio izvan prostate, ali je ograničen na zdjelicu (proboj kroz kapsulu prostate, zahvaćanje sjemenih mjehurića ili zdjeličnih limfnih čvorova). Liječenje je posebice učinkovito ukoliko je bolest samo u prostati. Smatra se da je radioterapijom moguće izliječiti 2 od 3 bolesnika. U ostalih bolesnika se postiže učinkovita dugogodišnja kontrola bolesti. Radikalna radioterapija je dugotrajna i traje 7-8 tjedana. Ukupna doza zračenja je podijeljena u 35 do 38 sjednica (frakcija), a zračenje se provodi svakodnevno, osim subotom i nedjeljom ili blagdanima. U bolesnika s nepovoljnijim prognostičkim pokazateljima uz radioterapiju je nužno dodati hormonsku terapiju. Ona se primjenjuje kratko (6-9 mjeseci) ili dugotrajno (2-3 godine), (slika 15.a).

Slika 14.
Linearni akcelerator

Poslijeoperacijska radioterapija

Radioterapija se može provoditi nakon kirurškog odstranjenja prostate. Poslijeoperacijska radioterapija može biti dodatni (adjuvantni) oblik

liječenja ili se radi o spasonosnom („salvage“) liječenju. Adjuvantna radioterapija je opravdana kada nakon operacije nema znakova bolesti, međutim postoji značajno veliki rizik povrata bolesti (proboj tumora kroz kapsulu prostate, zahvaćanje sjemenskih mjehurića, pozitivni kirurški resekcijski rubovi). Zračenjem tada smanjujemo opasnost da se bolest ponovno pojavi. „Salvage“ radioterapija se primjenjuje nakon neuspjeha kirurškog liječenja koji se očituje porastom vrijednosti PSA. U dijela bolesnika primjenom zračenja možemo uništiti ostatnu ili ponovljenu bolest i polučiti izlječenje. Poslijeoperacijska radioterapija je dugotrajna, no ipak nešto kraća od radikalnog zračenja. Adjuvantna radioterapija se provodi u 33-34 frakcije, a ukupna doza spasonosne radioterapije je podijeljena u 33 do 35 frakcija (slika 15.b).

Palijativna radioterapija

Kod bolesnika u kojih izlječenje nije moguće nastoji se produžiti život čuvajući i unapređujući njegovu kvalitetu. Ovdje posebno mjesto zauzima palijativna radioterapija. Primjenom zračenja na tumor u prostati ili presadnice (metastaze) učinkovito se suzbija bol, smanjuje pritisak, otekline, krvarenje ili ispadi pojedinih dijelova tijela (neurološki ispadi). Palijativnom radioterapijom se može spriječiti pojava novih tegoba, posebice prijeloma kostiju koje su zahvaćene presadnicama. Palijativna radioterapija je kratkotrajna i provodi se zračenjem relativno velikim dnevnim dozama zračenja. Liječenje obično traje najčešće do tjedan dana. Bol se učinkovito može umanjiti i jednokratnim zračenjem. Povoljni odgovor na liječenje može nastupiti već tijekom zračenja, a obično unutar jedan do dva tjedna nakon završetka radioterapije.

Kako se zrače bolesnici s rakom prostate?

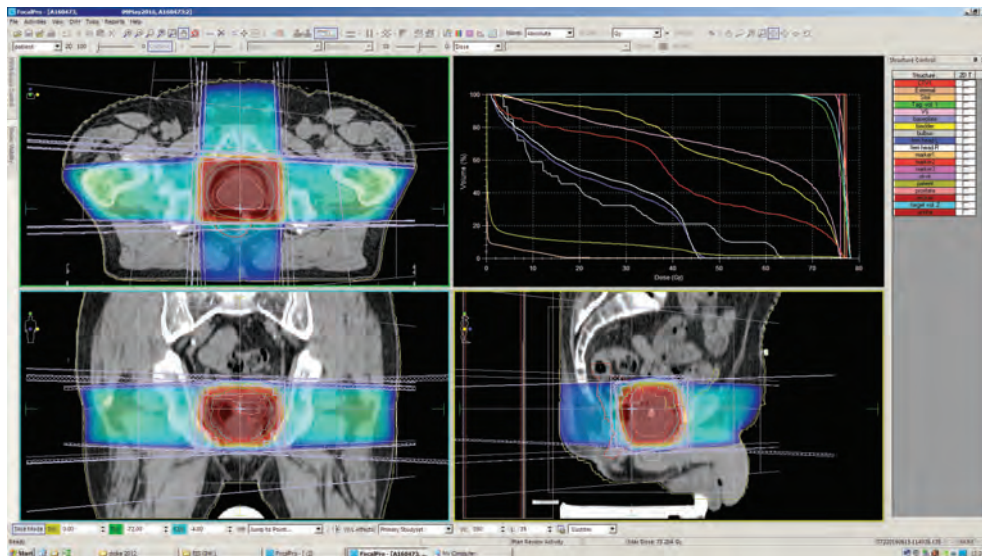
Kod bolesnika s rakom prostate najčešće se primjenjuje vanjsko zračenje fotonskim snopovima visoke energije. Izvor zračenja je linearni akcelerator, a nalazi se oko jedan metar udaljen od dijela tijela koje se zrači. Radi se o osnovnom radioterapijskom uređaju koji se koristi u svim radioterapijskim centrima u Republici Hrvatskoj, a ukupni broj frakcija i veličina dnevne doze zračenja određeni su ciljem zračenja.

Tehnike radioterapije

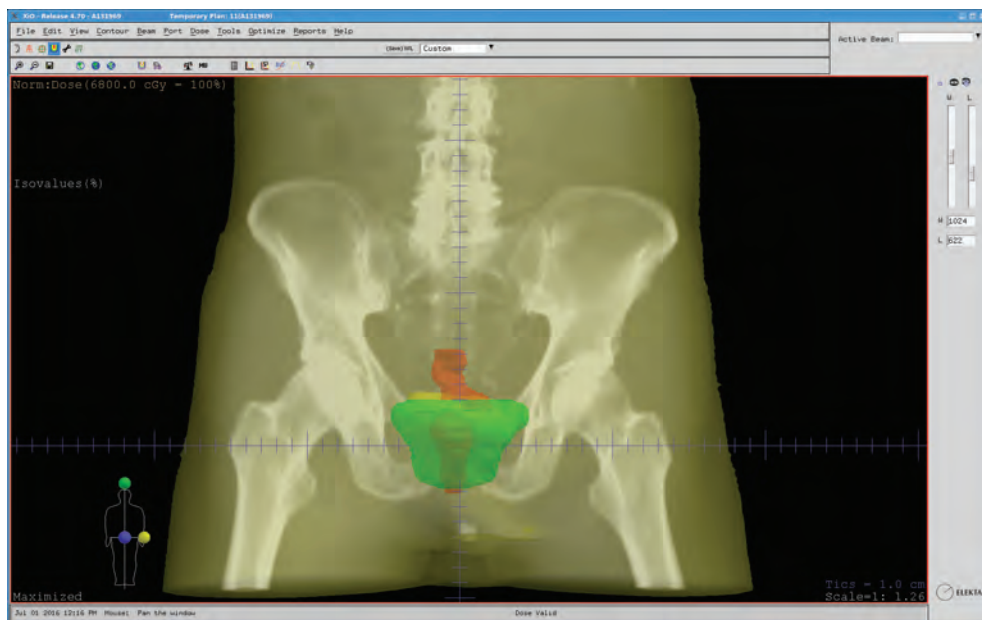
Standardna tehnika je trodimenzijska konformalna radioterapija (3D CRT). Zračenje se provodi sa više ukrštenih fotonskih snopova velike

Slika 15.
Kompiuterska
priprema
radioterapije

15a Simulacija plana primarne radikalne radioterapije



15b Ciljni volumen pri poslijeoperacijskoj radioterapiji.



energije koji su oblikom prilagođeni ciljnom volumenu. Nastoji se izbjeći ili minimalno ozračiti okolna zdrava tkiva uz davanje nužne, učinkovite doze zračenja na prostatu ili na presadnicu. Radioterapija s promjenjivim intenzitetom snopova (IMRT) provodi se snopovima fotona koji nemaju jednak intenzitet u svim točkama presjeka. Ovakvim zračenjem postiže se još bolja poštuda okolnih zdravih tkiva. Međutim, zbog ograničenih resursa, tehnika IMRT nije još dostupna u svim radioterapijskim centrima u Republici Hrvatskoj, već se koristi vrlo sporadično. IMRT tehnika zahtjeva dužu i složeniju pripremu te duže trajanje zračenja na linearnom akceleratoru. Pouzdanost radioterapije s većom poštedom okoline se poboljšava slikovno navođenom radioterapijom (IGRT). Kako prostata svakodnevno mijenja svoj položaj zbog različite ispunjenosti mokraćnog mjehura i završnog dijela debelog crijeva (rektum), optimalno ju je pratiti i pozicionirati prije svakog zračenja. Ugradnja 3-4 zlatna zrnca u prostatu prije početka zračenja to značajno olakšava. Za sada se ovaj postupak još ne smatra standardom.

Kako započinje radioterapija?

CT simulacija

Priprema zračenja počinje simulacijom položaja zračenja na uređaju za kompjuteriziranu tomografiju (*CT-simulator*). Na uređaju se definira položaj bolesnika pri zračenju. Određuje se sustav fiksacije (podmetači pod noge, individualno izrađena plastična navlaka preko zdjelice) kako bi se osigurao istovjetan položaj pri svakom zračenju i spriječio pomak tijekom samog postupka ozračivanja. U točno definiranom položaju, istovjetnom onom pri CT simulaciji, provodi se zračenje. Kako bi se postigla ujednačena ispunjenost debelog crijeva tijekom simulacije i kasnijeg zračenja preporučuje se bolesniku da tijekom nekoliko dana prije CT simulacije izbjegava hranu koja dovodi do povećanog stvaranja plinova: mahunarke, kupusnjače, luk, hrana sa puno vlakana (mekinje), gazirana pića. Tijekom jutra na dan CT simulacije bolesnik bi trebao imati stolicu. Oko 30 min prije CT simulacije bolesnik se treba pomokriti i popiti ½ L vode kako bi se osigurala ujednačena popunjenost mokraćnog mjehura pri CT simulaciji i pri svakom zračenju. Nakon završetka CT simulacije na koži se postavljaju oznake teško perivom bojom (uz

zaštitu naljepcima od prozirne folije) ili tetoviranjem u koži. Ukoliko se planira provođenje slikovno navođene radioterapije uporabom zlatnih zrnaca u prostati nužno ih je postaviti barem dva tjedna prije CT simulacije. Zlatna zrnca postavlja liječnik urolog pod kontrolom ultrazvuka kroz završno crijevo, postupkom sličnim biopsiji prostate i uz pripremu koja je identična onoj za biopsiju prostate.

Izrada plana radioterapije

Na snimkama nastalim pri CT simulaciji liječnik (specijalist onkologije i radioterapije) ucrtava zone koje je potrebno ozračiti propisanom dozom i one koje je potrebno zaštititi. Temeljem ucrtanih kontura kompjuterski se izrađuje trodimenzijska rekonstrukcija tijela i ucrtanih volumena. Medicinski fizičari određuju položaje, oblike i energije snopova kojima će se se provesti zračenje, izloženost zračenju pojedinim snopovima te kompjuterski simuliraju provedbu radioterapije. Često izrađuju nekoliko planova zračenja od kojih se bira najoptimalniji (slika 15.).

Kako se provodi radioterapija?

Radioterapija se provodi svakodnevno, pet dana u tjednu. Uređajima za zračenje upravljaju radiološki tehnolozi. Pri svakom zračenju bolesnik provodi u terapijskoj sobi 15-20 min. Većina vremena se koristi za točno postavljanje u položaj uz fiksaciju koja je identična kao i pri CT simulaciji. Samo zračenje traje 1-5 minuta. Pri zračenju bolesnik je sam u terapijskoj sobi, no praćen kamerom od strane radioloških tehnologa za komandnim pultom. Zračenje je bezbolno. Ono se ne vidi, ne čuje i ne osjeća na bilo koji način.

Prije prvog zračenja bolesniku se ponovno postavljaju kožne oznake koje ne moraju biti identične onima pri CT simulaciji, a odgovaraju optimalnom centru zračenja temeljem prihvaćenog plana radioterapije. Prije prve tri frakcije zračenja i dalje jednom tjedno provjerava se položaj bolesnika i terapijskog stola dodatnim kontrolnim snimanjem na samom linearnom akceleratoru. Temeljem snimke mogu se raditi korekcije položaja. U slučaju da se vrši nadzor položaja prostate putem zlatnih zrnaca, kontrolno snimanje, provjera i prilagodba položaja se radi svakodnevno.

Oko 30 minuta prije svakog zračenja bolesnik se treba pomokriti i popiti oko pola litre tekućine (vode ili čaja npr.) kako bi se osigurala podjednaka popunjenost mokraćnog mjehura.

Za vrijeme radioterapije bolesnici se javljaju liječniku, specijalistu onkologije i radioterapije, najčešće jednom tjedno. Pregled liječnika može biti i učestaliji ukoliko se jave izraženije rane nuspojave zračenja. Tada se bolesnik valja obratiti radiološkim tehnolozima ili medicinskoj sestri koji će ih uputiti liječniku ako je to nužno.

Prehrana tijekom radioterapije

Tijekom provođenja radioterapije nužno se pridržavati preporuka o prehrani. Valja izbjegavati hranu koja dovodi po povećanog stvaranja plinova i potiče stolicu te nadražuje crijevo. Bolesnici trebaju smanjiti unos svježeg voća i povrća, mahunarki, kupusnjača, luka, hrane bogate vlaknima, kruha od cjelovitog zrna, pahuljica, ljutih začina, kave i ostalog pića koje sadrži kofein i gaziranih pića. Potrebno je izbjegavati mlijeko i mliječne proizvode ukoliko nadražuju probavni sustav te ih zamijeniti hranom bez laktoze. Preporučuju se česti i manji obroci. Bolesnici trebaju zadržati redovitost stolice i nastojati ju imati svakodnevno. Potrebno je uzimati dosta tekućine, barem dvije litre dnevno.

U cijelom razdoblju provođenja radioterapije preporučuje se redovita blaga do umjerena tjelesna aktivnost, posebice u obliku dužeg hoda.

Da li izloženost zračenju donosi ograničenja?

Bolesnici u kojih se provodi vanjsko zračenje ne predstavljaju izvor zračenja za okolinu te nema ograničenja u međuljudskim odnosima. Iako se bilježi smanjenje seksualne želje (libida), moguće je nastaviti intimne odnose, no uz zaštitu od trudnoće. Mjere zaštite od trudnoće su nužne 2 godine nakon završetka zračenja.

Tijekom razdoblja provođenja radioterapije dio bolesnika može nastaviti svoje redovite radne i ostale aktivnosti. Eventualni prekid radnih aktivnosti određen je vrstom posla te pojavom i intenzitetom ranih nuspojava zračenja.

Neželjeni učinci zračenja

Kako bi se provela potrebna doza zračenja na ciljni volumen, nije moguće potpuno izbjeći izloženost ostalih tkiva i organa. Iako se složenim tehnikama nastoji postići maksimalna poštedita, pri zračenju prostate, zdjelčnih limfnih čvorova ili ležišta prostate nakon prostatektomije, neželjena doza zračenja se isporučuje na dijelove okolnih organa i struktura. Dio doze zračenja primaju debelo crijevo (posebice njegov završni dio ili ravno crijevo, rektum), mokraćni mjehur, mokraćna cijev, kosti zdjelice, muške spolne žlijezde (testisi) i spolni ud (penis). Posljedica je neželjeno biološko oštećenje koje se može očitovati u ranim i kasnim nuspojavama zračenja. Pri palijativnoj radioterapiji doza zračenja je mala te su tegobe izazvane zračenjem vrlo rijetke.

Tegobe za vrijeme radioterapije

Rane nuspojave (neželjeni učinci) zračenja obično se javljaju ubrzo nakon početka radioterapije. Mogu se pojaviti odgođeno, i do nekoliko mjeseci nakon početka zračenja. Tegobe najčešće nestaju unutar nekoliko tjedana od završetka liječenja. Rane nuspojave su česte, a opisuju se i u do 50% bolesnika. Većina ih je posljedica zračenjem izazvane upale sluznice mokraćnog mjehura, crijeva i mokraćne cijevi.

Tegobe pri mokrenju

Upala mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi se može očitovati čestim mokrenjem, noćnim mokrenjem, hitnosti mokrenja, bolnosti pri mokrenju, bolnosti u projekciji mjehura, osjećajem nepotpunog izmokravanja, suženim mlazom mokraće i pojavom krvi u mokraći. Liječenje je usmjereno smanjenju simptoma. Preporučuje se obilno uzimanje tekućine, osim pred spavanje. Treba izbjegavati kavu, alkohol, smanjiti ili prekinuti pušenje, regulirati stolicu. Biljne napitke („čajeve“) se može uzimati. Upalu uspješno smanjuju protuupalni lijekovi. Često je potrebna procjena liječnika urologa o eventualnom postojanju smetnji protoka mokraće kao posljedice prolazne otekline prostate. Protok mokraće olakšavaju lijekovi koji opuštaju glatke mišiće u prostati (npr. tamsulozin). Učestalost mokrenja se može smanjiti lijekovima koji opuštaju mišiće mokraćnog mjehura (npr. propiverin, trospij, solifenacin). Kod bolesnika s tegobama





koje se na simptomatsko liječenje ne smanjuju nužan je pregled mokraće, urinokultura i eventualno ciljano propisani antibiotik.

Tegobe od strane probave

Nadražaj crijeva se očituje čestom i kašastom, ponekad sluzavom stolicom s mogućim primjesama krvi, proljevima, bolnim grčevima u trbuhu i pečenjem pri pražnjenju crijeva. Treba se pridržavati dijetalnih mjera: izbjegavati svježe voće i povrće, mahunarke, kupusnjače, luk, hranu bogatu vlaknima, kruh od cjelovitog zrna, pahuljice, ljute začine, kavu i ostala pića koja sadrže kofein te gazirana pića. Bolovi u trbuhu se suzbijaju lijekovima koji opuštaju glatke mišiće crijeva (npr. mebeverin, trospij). U slučaju proljeva nužno je uzimati antidiaretike (loperamid). Primjena probiotika odgađa i smanjuje intenzitet tegoba od strane crijeva. Nužna je pojačana higijena perianalnog područja (kože oko završetka crijeva ili anusa). U slučaju postojanja hemoroidalnih čvorova uporaba masti i čepića može biti od koristi.

Promjene na koži

Provođenje radioterapije može biti praćeno prolaznim crvenilom kože blažeg stupnja te prolaznim i djelomičnim lokalnim gubitkom dlaka. Ove su tegobe danas rijetke zbog tehnološkog napretka koji je omogućio poštedu kože. Tijekom radioterapije ne preporučuje se mazanje kože u zračenom području kremama ili mastima.

Umor

Mnogi bolesnici kod kojih se provodi radioterapija navode osjećaj umora i gubitka energije. Tegobe se javljaju nakon nekoliko tjedana provedenog zračenja. Mehanizam nastanka tegoba nije potpuno razjašnjen. Umoru doprinosi nužnost opetovanog dolaženja na radioterapiju i zabrinutost o zdravstvenom stanju i prognozi. Treba smanjiti opseg aktivnosti na one koje se realno može provesti tijekom liječenja. Nužno je osigurati dosta vremena za odmor, te se odmarati u više navrata tijekom dana. Međutim, najučinkovitiji način suzbijanja umora koji se javlja uz radioterapiju je svakodnevna blaža ili umjerena tjelesna aktivnosti. Obično se preporučuje svakodnevno pješaćenje brzinom koja najbolje odgovara bolesniku.

Što nakon zračenja?

Nakon završetka radioterapije bolesnici dolaze na kontrolne liječničke preglede tijekom više mjeseci ili godina. Trajanje praćenja je ovisno o stadiju bolesti i svrsi liječenja. Kontrolne preglede mogu obavljati specijalisti onkologije i radioterapije, urolozi ili liječnici obiteljske medicine. Pregledi uključuju ocjenu učinka zračenja, procjenu stanja bolesti te otkrivanje i liječenje kasnih neželjenih nuspojava. Prije pregleda često je potrebo izvršiti laboratorijske, radiološke, ultrazvučne ili druge potrebne pretrage.

Je li radioterapija bila učinkovita?

Određivanje antigena specifičnog za prostatu (PSA) u krvi je temelj praćenja bolesnika s rakom prostate. Nakon provedene radioterapije optimalne vrijednosti PSA u krvi razlikuju se od onih nakon radikalne prostatektomije. Također, nisu istovjetne vrijednosti PSA nakon zračenja koja su provedena s različitom svrhom.



Nakon radikalne radioterapije očekuje se postupno snižavanje vrijednosti PSA u krvi. Odmah nakon završetka zračenja ove vrijednosti mogu biti i prolazno povišene, no zatim slijedi sniženje PSA tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Nakon godinu dana od završetka zračenja optimalne vrijednosti PSA su manje od 1 ng/ml. Međutim, ni više vrijednosti ne označavaju neuspjeh liječenja. Značajan je ponovni rast PSA i to za najmanje 2 ng/ml u odnosu na najnižu zabilježenu vrijednost nakon provedenog radikalnog zračenja. Takav rast označava obnavljanje bolesti (biokemijski relaps). Kada se uz zračenje primjenjuje hormonska terapija vrijednosti PSA su u pravilu vrlo niske. One nisu posljedica samo radioterapije, već su i prolazni rezultat niskih vrijednosti testosterona zbog hormonskih lijekova. Stvarna ocjena učinka radioterapije je moguća jedino nakon završetka hormonskog liječenja.

Nakon adjuvantne radioterapije poslije prostatektomije očekuje se da vrijednosti PSA ostanu manje od 0,2 ng/ml. Ako je provedeno spasonosno (*salvage*) zračenje nakon neuspjeha prostatektomije cilj je postići sniženje vrijednosti PSA koje bi nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja trebale biti niže od 0,2 ng/ml.

Nakon palijativne radioterapije vrijednosti PSA nisu od osobite važnosti. Cilj zračenja je smanjiti tegobe, a to ponekad može biti praćeno sniženjem PSA u krvi.

Tegobe nakon završetka radioterapije

Mnogi muškarci kod kojih je provedena radioterapija će zamijetiti određene trajne promjene u funkcioniranju mokraćnog mjehura i crijeva te spolnom životu. Kasni neželjeni učinci nastupaju nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon završetka radioterapije. U blažem obliku ove poteškoće mogu biti trajno prisutne, a posljedica su trajnog oštećenja sluznice organa, krvnih žila i živaca. Ove tegobe je nužno razlikovati od simptoma i znakova povrata tumora ili pojave ostalih bolesti.

Tegobe pri mokrenju

Nekoliko mjeseci nakon završenog zračenja mogu se pojaviti tegobe od strane mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi u vidu učestalog



mokrenja, pečenja i bolnosti pri mokrenju, hitnosti mokrenja, otežanog pražnjenja mjehura sa suženim mlazom, oskudnog bježanja mokraćne pri naporu te pojave krvi u mokraći.

Tegobe se mogu umanjiti izbjegavanjem kave i čaja, alkohola, smanjivanjem ili prestankom pušenja, osiguranjem redovite stolice prehranom bogatom vlaknima. Vježbe za dno zdjelice mogu smanjiti pojavnost bježanja mokraćne. Preporučuje se regulirati tjelesnu težinu. Učestalost mokrenja se može smanjiti uzimanjem lijekova koji opuštaju mišiće mokraćnog mjehura (npr. solifenacin). Učestalost mokrenja može biti umanjena vježbama pri kojima se odgađa mokrenje. Otežano pražnjenje mjehura zahtjeva kirurško liječenje ako lijekovi poput tamsulozina nisu od pomoći. Oskudni nalaz krvi u mokraći ne zahtjeva dodatno liječenje, no nužno je isključiti ostale moguće uzroke. Često se preporučuje pregled mokraćnog mjehura uvođenjem savitljive cijevi kroz mokraćnu cijev (cistoskopija). Iznimno rijetka obilna krvarenja mogu zahtijevati nadoknadu krvi i spaljivanje krvnih žila u mokraćnom mjehuru primjenom električne struje ili lasera.

Tegobe od strane probave

Preko polovice bolesnika liječenih zračenjem ima tegobe ili promjene pri pražnjenju crijeva, a koje mogu utjecati na svakodnevni život. Tegobe mogu biti blažeg stupnja i očitovati se pražnjenjem crijeva u više navrata tijekom dana za razliku od ritma pražnjenja crijeva prije radioterapije. Do jedne trećine bolesnika ima stolicu vrlo često te im to remeti rad, putovanja ili svakodnevne obveze. Mnogi bolesnici povremeno imaju kašastu stolicu, proljev ili napuhavanje. Povremeno se navodi pojava sluzi i krvi iz završnog dijela crijeva. Dio bolesnika navodi hitnost pražnjenja crijeva, lažne pozive na stolicu te dojam nepotpunog pražnjenja. Čak 2 od 5 bolesnika povremeno mogu imati teškoća u zadržavanju stolice. U dijela bolesnika mogu se javiti ili pojačati tegobe sa hemoroidima. Bolnost pri pražnjenju stolice navodi jedan od 10 bolesnika.

Kako bi se umanjile tegobe nužno je individualno iznaći optimalnu prehranu. Valja isprobati različitu hranu i otkriti ono što je praćeno s najmanje tegoba. Previše vlakana može potaknuti pražnjenje crijeva, no hrana s minimalnom količinom vlakana dovodi do zatvora, nepotpunog pražnjenja crijeva ili hemoroidalnih tegoba. Hrana bogata laktozom (mliječni proizvodi) može biti praćena kašastom stolicom i proljevom. Masna hrana može ubrzati, ali i usporiti prolaz hrane i time učestalost stolice. Kod nekih ljudi jače začinjena hrana i umjetni zaslađivači potiču pražnjenje crijeva. Mahunarke, kupusnjače, luk, hrana bogata svježim voćem i povrćem te gazirana pića mogu potaknuti osjećaj napuhanosti i vjetrove. Valja smanjiti količinu kofeina (kava i crni čaj) i alkohola. Učestalost i konzistencija stolice se mogu povremeno regulirati antidijaroičima (npr. loperamid) i lijekovima koji opuštaju glatke mišiće crijeva (spazmolitici, npr. mebeverin, tropij). Kontrola pražnjenja crijeva se može poboljšati vježbama za dno male zdjelice. Oskudni nalaz krvi u stolici obično ne zahtjeva dodatno liječenje, no nužno je isključiti ostale moguće uzroke. Preporučuje se pregled crijeva uvođenjem savitljive cijevi kroz crijevni otvor (anus): kolonoskopija i rektosigmoidoskopija. Obilnije krvarenje iz krvnih žila u sluznici ravnog crijeva (rektuma) zaustavlja se lokalnim ubrizgavanjem lijekova ili spaljivanjem krvnih žila primjenom električne struje ili lasera. Mogu se koristiti lijekovi koji se ubrizgavaju u crijevo, a koji smanjuju upalu i krvarenje (sukralfat, formalin). Krvarenje može zahtijevati nadoknadu krvi transfuzijom.

Teške komplikacije

Teške komplikacije od strane crijeva i mokraćnog mjehura navode se u jednog od deset bolesnika. Opisuju se teški proljevi bogati sa sluzi i krvi praćeni grčevitim bolovima u trbuhu, obilna krvarenja, nemogućnost pražnjenja crijeva te pojava otvora na crijevu što može dovesti do upale potrbušnice. Liječenje često zahtjeva kirurške postupke i može biti praćeno trajnom invalidnošću. Od koristi može biti izlaganje kisikom pod povišenim tlakom (hiperbarična komora). Zračenje povećava rizik pojave novih zloćudnih novotvorina (tumora) nakon 5-10 godina, no rizik je značajno manji od potencijalne koristi radioterapije.

Spolne tegobe

Zračenje zdjeličnog područja može imati nepovoljni učinak na spolno zdravlje. Tijekom radioterapije kod mnogih muškaraca smanjuje se seksualna želja (libido) kao posljedica zabrinutosti, svakodnevnog zamornog liječenja ili kao posljedica niza ranih neželjenih učinaka zračenja. Dodatna hormonska terapija smanjuje razinu muškog spolnog hormona (testosteron) u krvi i time želju i mogućnost spolnih odnosa.

Kao posljedica neposrednog učinka radioterapije na krvne žile i živce zdjeličnog područja u trećine do polovice zračenih bolesnika javljaju se smetnje u spolnim odnosima. One su posljedica djelomične ili potpune nemogućnosti ukrućivanja (erekcije) muškog spolnog uda. Tegobe se razvijaju postupno tijekom više mjeseci ili godina. Kod dijela bolesnika poboljšanje se može postići primjenom lijekova koji poboljšavaju dotok krvi u spolni ud (npr. sildenafil, vardenafil, tadalafil). Liječenje je nužno početi što ranije jer je tada učinkovitije.

Nakon zračenja zdjelice količina sjemena je smanjena. To je razlog za smanjenje količine sjemena pri ejakulaciji. U dijela bolesnika sačuvan je osjećaj ugone (orgazam) no bez izbacivanja sjemena (suha ejakulacija).

Većina muškaraca kod kojih je provedena radioterapija zdjelice postaje neplodna unatoč tome što muške spolne žlijezde (testisi) najčešće nisu direktno ozračeni. U slučaju želje za potomstvom, prije početka zračenja nužno je uzeti spermiju i sačuvati ju zamrzavanjem. Unatoč male mogućnosti plodnosti nužna je zaštita od trudnoće pri spolnim odnosima barem 6 mjeseci, a optimalno 2 godine kako bi se spriječilo začeće djece koja bi mogla imati oštećenja, a sve kao posljedica oštećenja spermija zračenjem.





Hormonska terapija raka prostate

Glavni muški spolni hormoni su testosteron i dihidrotestosteron, nazivaju se androgenima, a stvaraju se u testisima te u manjem dijelu u nadbubrežnoj žlijezdi. Androgeni mogu potaknuti rast tumorskih stanica raka prostate.

Hormonska terapija je oblik liječenja kojim se smanjuje stvaranje muških spolnih hormona u organizmu ili se blokira njihov učinak. Naziva se još i androgen deprivacijska terapija (ADT). Smanjenjem količine androgena u krvi i sprječavanjem njihovog djelovanja usporavamo rast tumorskih stanica.

Za vrijeme liječenja hormonskom terapijom bolesnicima se redovito kontrolira razina PSA (prostata specifični antigen) u krvi. PSA je protein kojeg stvaraju normalne stanice prostate i stanice raka. U niskoj koncentraciji nalazi se u krvi svih muškaraca osim ako im je odstranjena prostata.

Snižavanje razine testosterona u krvi se može postići:

- 1.** kirurški, odstranjenjem oba testisa (kirurška kastracija), ili
- 2.** lijekovima (medikamentozna kastracija, provodi se LHRH agonistima ili antagonistima).

Operacijom nepovratno snižavamo razinu testosterona, a lijekovima za vrijeme dok traje liječenje te još neko vrijeme nakon prestanka primjene lijekova.

LHRH agonisti djeluju na centre u mozgu i hipofizi (žlijezda s unutarnjim izlučivanjem koja je smještena unutar lubanje) na način da reguliraju izlučivanje hormona koji potiču testise na proizvodnju muškog spolnog hormona testosterona. Antiandrogeni su lijekovi koji sprječavaju djelovanje androgena na tumorske stanice. Zajednička primjena ova dva oblika hormonskog liječenja se zove potpuna androgena blokada. Nije uvijek nužna istovremena primjena ovih lijekova.

Kod raka prostate razlikujemo dvije različite faze bolesti. Prva faza je kada je rak prostate osjetljiv na kastraciju, a druga faza kada je otporan na kastraciju. Kastracijski osjetljiva faza bolesti je vrijeme kad bolesnik odgovara na liječenje hormonskom terapijom prvenstveno padom vrijednosti PSA u krvi uz kastracijske vrijednosti testosterona. Kastracijska razina testosterona je stanje kada je vrijednost testosterona mjereno u krvi manja od 50 ng/dl ili manja od 1mL/L. Kastracijski otporna (rezistentna) bolest je faza bolesti kad unatoč kastracijskoj razini testosterona bolest napreduje, prvenstveno porastom PSA.

Kada se primjenjuje hormonsko liječenje?

Kada i kako se primjenjuje hormonsko liječenje ovisi o stadiju i agresivnosti bolesti, odnosno o tome koliko je tumor uznapredovao. Važno je spomenuti tumorski biljeg za rak prostate, PSA, čija je vrijednost važna pri postavljanju dijagnoze bolesti, donošenju odluke o liječenju ili praćenju bolesnika. Ako se radi o ranom stadiju bolesti koji se može izliječiti operacijom ili zračenjem hormonsko liječenje najčešće nije potrebno. Ako se bolest ne može izliječiti samo navedenim metodama ili postoji rizik da se ona vrati primjenjuje se hormonsko liječenje u trajanju od 6 mjeseci do 3 godine. Ukoliko se bolest proširila, tj. metastazirala, liječenje traje doživotno.



Hormonska terapija se može primjenjivati trajno ili povremeno (tzv. intermitentna hormonska terapija).

Hormonsko liječenje se primjenjuje:

1. tijekom zračenja raka prostate kada je **bolest ograničena** na prostatu, odnosno kada bolest nije proširena izvan zdjelice. Tijekom primjene hormonske terapije združene sa zračenjem postižu se značajno bolji rezultati liječenja.
2. u slučajevima povrata bolesti nakon provedenog radikalnog zračenja ili ponekad nakon operacije prostate. Ako je vrijednost PSA povišena bez dokaza postojanja metastaza na CT-u, scintigrafiji kostiju, RTG kostiju ili PET-CT skenu s kolinom, tada se primjenjuje hormonska terapija, često kao povremena (intermitentna). Stanka u hormonskoj terapiji se radi kada PSA padne ispod 1 ng/mL, a kad PSA ponovno poraste na vrijednosti iznad 4-10 ng/mL onda se hormonska terapija ponovno uvodi.
3. kod inicijalno metastatske bolesti – kada je bolest otkrivena u proširenoj fazi, s presadnicama (metastazama) po tijelu, najčešće u kostima. Bolesnik se liječi samo hormonskom terapijom ili hormonskom terapijom uz dodatak 6 ciklusa kemoterapije docetakselom, sa ili bez prednisona.

Vrste hormonskog liječenja

Snižavanje razine androgena:

1. Kirurška kastracija

Obostrana orhidektomija je operacijski zahvat kojim se odstranjuje tkivo oba testisa koji stvaraju androgene. To je trajna i nepovratna metoda snižavanja razine testosterona u organizmu. Ovim se postupkom unutar 3 dana postiže sniženje razine testosterona ispod kastracijske granice.

2. Medikamentozna kastracija

LHRH agonisti su lijekovi koji sprečavaju izlučivanje hipofiznog gonadotropina. Hipofiza je žlijezda koja se nalazi unutar lubanje. Njena uloga je važna jer regulira brojne tjelesne funkcije. LHRH se

oslobađa u hipotalamusu, odlazi putem krvotoka u hipofizu, tu potiče stvaranje FSH i LH koji putem krvi dolaze u testise u kojima potiče stvaranje testosterona. Postoji više vrsta LHRH agonista, ali svi imaju isto djelovanje. U Hrvatskoj su registrirani goserelin i leuprorelin. LHRH agonisti se primjenjuju kao potkožne injekcije, a apliciraju se najčešće svakih 3 ili 6 mjeseci. U početku primjene, te injekcije, ako se radi o metastatskoj fazi bolesti, mogu nakratko pogoršati simptome bolesti pa se propisuju tablete koje bolesnik uzima prvih 4-6 tjedana. Te tablete su antiandrogeni (npr. bikalutamid). Važno je napomenuti da LHRH agonisti za razliku od orhidektomije djeluju s odgodom od 2-3 tjedna nakon početka primjene.

Periferna blokada androgenih receptora

Antiandrogeni su lijekovi koji vezanjem na androgene receptore sprječavaju vezanje testosterona i blokiraju djelovanje testosterona u tumorskim stanicama. Postoje steroidni antiandrogeni (ciproteron acetat) i nesteroidni (bikalutamid, flutamid). Dolaze u obliku tableta i obično se koriste kao dodatak terapiji koja snižava razinu testosterona.

Novija generacija hormonskih lijekova

To su lijekovi koji se koriste kad standardno hormonsko liječenje više nema učinka - kastracijski rezistentna ali hormonski još uvijek ovisna bolest. Uzimaju se u obliku tableta ili kapsula. U Hrvatskoj su registrirana dva lijeka koja je prema trenutnim smjernicama moguće primijeniti nakon neuspjeha liječenja kemoterapijom docetakselom:

1. enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira androgene receptore znatno jače od standardnih antiandrogena (npr. bikloutamida i flutamida), te,
2. abirateron acetat koji sprječava stvaranje muških spolnih hormona u tumoru i kori nadbubrežne žlijezde. Zbog mehanizma djelovanja abirateron acetat se uzima u kombinaciji s kortikosteroidima koji se uzimaju dva puta dnevno (5 mg prednizona ujutro i navečer). Također, abirateron acetat se mora uzimati na prazan želudac, jedan sat prije ili dva sata nakon jela, dok se enzalutamid uzima neovisno o jelu.

Enzalutamid ili abirateron acetat se mogu uzimati i prije terapije docetakselom kod kastracijski rezistentne bolesti.



Kako znamo da liječenje djeluje?

Za vrijeme liječenja hormonskom terapijom bolesnicima se redovito kontrolira razina PSA (prostata specifični antigen) u krvi. Dok hormonsko liječenje djeluje razina PSA neće rasti ili će padati (kastracijski osjetljiva faza bolesti). Kada terapija prestane djelovati PSA počinje rasti (rak prostate otporan na kastraciju), te u dogovoru s bolesnikom treba promijeniti terapiju.

Neželjeni učinci hormonskog liječenja

Kirurško odstranjenje testisa i primjena LHRH agonista uzrokuje slične nuspojave koje nastaju zbog niskih razina testosterona u organizmu. Međutim, nakon kirurškog liječenja niske razine testosterona ostaju zauvijek dok nakon prestanka liječenja LHRH agonistima postupno dolazi do oporavka razine testosterona te može doći i do povlačenja nuspojava.

Moguće nuspojave androgen deprivacijske terapije su:

1. smanjenje ili gubitak seksualne želje (libida)
2. erektilna disfunkcija (impotencija)
3. smanjenje testisa i penisa
4. navale vrućine (tzv. „valunzi“) u određenog broja bolesnika
5. povećanje dojki i napetost u njima
6. osteoporoza (smanjenje gustoće koštanog tkiva) koja može dovesti do prijeloma kosti
7. anemija (slabokrvnost)
8. gubitak koncentracije i zaboravljivost
9. gubitak mišićne mase
10. porast tjelesne težine
11. umor
12. depresija (najčešće se prepoznaje kao bezvoljnost)
13. povišene vrijednosti masnoća u krvi
14. diabetes mellitus (šećerna bolest)
15. hipertenzija



Kemoterapija raka prostate

Iako bolesnici s uznapredovalim stadijem raka prostate u početku dobro odgovore na hormonsko liječenje, bolest postupno postaje otporna na hormonsko liječenje. Kemoterapija je metoda liječenja u kojoj se primjenjuju lijekovi koji uništavaju tumorske stanice bilo gdje u tijelu. Kemoterapijom se ne može izliječiti rak prostate, no moguće je smanjiti obim bolesti i usporiti napredovanje ili njezin daljnji rasap. Istraživanja su pokazala da se kemoterapijom može produžiti život bolesnika i poboljšati njegova kvaliteta, te smanjiti ili odgoditi pojavu simptoma bolesti (najčešće bolova u kostima).

Kemoterapija se preporuča kod bolesnika kod kojih je tek otkriven rak prostate koji se proširio po tijelu ili kod onih kod kojih dosadašnje hormonsko liječenje više ne djeluje. Za vrijeme kemoterapije nastavlja se hormonsko liječenje LHRH agonistom osim ako je prethodno provedena obostrana orhidektomija.

Dva osnovna lijeka koja se koriste u kemoterapijskom liječenju raka prostate su:

1. docetaksel, i
2. kabazitaksel.

Primjenjuju se u obliku infuzije svaka tri tjedna.

Prvi lijek u kemoterapiji raka prostate najčešće je docetaksel, a ako bolest i dalje napreduje liječenje se može nastaviti kabazitakselom. Oba lijeka imaju brojne moguće neželjene učinke te mogu narušiti kvalitetu života bolesnika i zato se koriste samo kod bolesnika dobrog općeg stanja. Neželjeni učinci ovise o vrsti i dozi lijeka te o načinu na koji bolesnik reagira na lijek. Zato liječnik ne može predvidjeti nuspojave koje će bolesnik razviti. Većina bolesnika neće osjetiti sve nuspojave nego samo neke, a one obično prestaju nakon završetka liječenja.

Zašto nastaju neželjeni učinci i kako ih zbrinuti?

Kemoterapija uništava stanice koje se brzo dijele, kako tumorske tako i zdrave stanice. Stanice koje se brzo dijele su krvne stanice, stanice sluznice u probavnom sustavu te u korijenu dlaka.

1. Smanjenje broja krvnih stanica

Ukoliko tjelesna temperatura poraste iznad 38 stupnjeva C bolesnik se obavezno mora javiti liječniku radi kontrole krvne slike. Tijekom kemoterapije možda će biti potrebna transfuzija eritrocita i/ili trombocita. Kod smanjenog broja neutrofilnih leukocita s ili bez povišenja tjelesne temperature primjenjuje se stimulator rasta leukocita u obliku potkožne injekcije. Ukoliko su vrijednosti leukocita jako snižene uz povišenje tjelesne temperature iznad 38°C ili bez povišene tjelesne temperature mora se provesti i zaštita terapijom protiv bakterijskih i/ili gljivičnih infekcija. Ovakva stanja mogu zahtijevati i bolničko liječenje.

2. Umor

Umor može trajati i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. Umjerena tjelesna aktivnost može smanjiti umor.

3. Bolovi u kostima i mišićima

Javljaju se nekoliko dana nakon primjene lijeka i obično spontano nestaju. Za kontrolu ovih simptoma preporuča se primjena lijekova

protiv bolova (analgetika, npr. paracetamol, ibuprofen).

4. Reakcija preosjetljivosti

Obično se javlja unutar prvih nekoliko minuta pri prvoj primjeni lijeka. Najčešće je blaga. Sprječava se lijekovima koji se daju prije same kemoterapije (premedikacija). Nužan je nadzor medicinskog osoblja prilikom primjene kemoterapije radi prepoznavanja prvih simptoma i znakova preosjetljivosti i pravovremenog medicinskog zbrinjavanja u slučaju pojave ovakve reakcije.

5. Zadržavanje tekućine u organizmu

Očituje se pojavom oteklina gležnjeva i potkoljenica. Povlači se kroz nekoliko tjedana spontano ili uz pomoć lijekova koji potiču mokrenje (diuretika).

6. Oštećenje sluznica

Najčešće se očituje pojavom ranica u ustima (afte) i/ili proljevom (oštećenje crijevne sluznice). Potrebno je provoditi mjere simptomatskog liječenja (ispiranje usne šupljine blagim antiseptičkim pripravcima bez alkohola, zaštita sluznice usne šupljine pripravcima sa hijaluronskom kiselinom, u slučaju proljeva primjena lijekova za sprječavanje proljeva).

7. Gubitak kose

Većina bolesnika izgubi svu kosu, obrve i trepavice. Najčešće se opadanje kose javlja nakon dva tjedna od početka terapije. Nekoliko tjedana nakon završetka kemoterapije kosa počinje rasti. Trajni gubitak kose je opisan u izrazito malom broju slučajeva.

8. Trnci u šakama i stopalima

Nastaju zbog učinka kemoterapije na živčani sustav i ta pojava se zove periferna neuropatija. Ako je oštećenje živaca ozbiljnije možda će se morati smanjiti doza kemoterapije. Nakon prestanka kemoterapije simptomi se smanjuju, ali se ne moraju povući u potpunosti.

9. Promjene na koži i noktima

Koža može promijeniti boju, svrbjeti, biti suha i ljuštiti se. Nokti mogu promijeniti boju i potpuno otpasti. Promjene se povlače nakon završetka kemoterapije. Ponekad se može na već promijenjenim noktima razviti gljivična ili bakterijska infekcija, pa se mora učiniti analiza brisa noktiju na bakterije ili gljivice.



10. Lokalna reakcija na mjestu injekcije

Može se javiti bol i nakon nekoliko tjedana otvrdnuće na mjestu injekcije koja s vremenom prolazi. Navedeno mjesto se može mazati heparinskim mastima.

11. Mučnina i povraćanje

Mučnina je najčešće blaga, povraćanje je rijetko. Mučnina se javlja nakon nekoliko sati. Postoje lijekovi protiv mučnine koji se mogu koristiti i nakon primijenjene kemoterapije.

12. Neplodnost i oštećenje ploda

Ne zna se točno kako lijekovi koji se koriste u liječenju raka prostate djeluju na plodnost i plod, ali se preporuča kontracepcija tijekom kemoterapije te godinu dana nakon završetka liječenja.

Dodatno liječenje kostiju tijekom hormonske i kemoterapije

Ako se uzima dugotrajnija hormonska terapija (ADT) ili nakon odstranjenja oba testisa preporuča se uzimati kalcij i vitamin D radi zaštite kostiju, pogotovo ako bolesnik od ranije ima izraženiju osteoporozu. Preporuča se prije uzimanja planirane dugotrajnije ADT provjeriti stanje kostiju, najčešće se provodi denzitometrija (mjerjenje koštane mase). Tijekom uzimanja kalcija i vitamina D važna je tjelovježba i hodanje. Dobro je povremeno tijekom uzimanja kalcija provjeriti razinu kalcija u krvi. Povremeno se može provjeriti i koncentracija vitamina D u krvi (vitamin D se pohranjuje u jetri i zato treba biti oprezan s njegovom primjenom). U slučajevima kada bolesnik ima koštane metastaze, a rak prostate je u fazi bolesti koja je otporna na kastraciju (kastracijski rezistentan rak prostate) tada se mogu koristiti lijekovi koji usporavaju razaranje kosti uzrokovano širenjem tumora u kosti. Njihova uloga je da se spriječe neželjeni događaji kao što su prijelom kosti, pritisak na kralješničku moždinu i bolovi u kostima. Mogu se koristiti lijekovi iz skupine bifosfonata, primjerice zolendronična kiselina, ili monoklonska protutijela kojima se blokira rast stanica koje razaraju kost (denosumab). Ovi lijekovi primjenjuju se u obliku intravenske infuzije (zolendronična kiselina) ili u obliku potkožne injekcije (denosumab). Postoje bifosfonati koji se primjenjuju u obliku kapsula ili tableta (dinatrijev klodronat). Osim sistemne terapije, za liječenje kostiju mogu se koristiti i palijativno zračenje kostiju, operacije kostiju, te rjeđe fizikalna terapija.

Popis pojmova

Abirateron	49	Mortalitet	9
Androgen deprivacijska terapija	46	MR (magnetna rezonancija)	21
Agonisti LHRH	48	MSCT (višeslojni CT)	20
Aktivno nadziranje	24	Multidisciplinarni tim	24
Antiandrogeni	24	Orhidektomija	48
Bifosfonati	54	Palijativna radioterapija	34
Bikalutamid	49	Perkutana nefrostomija	31
Biopsija	18	PET CT (pozitronska emisijska tomografija)	21
Brahterapija	32	Poslijeoperacijska radioterapija	34
Cistoskopija	43	Potpuna androgena blokada	47
CT simulacija	35	Praćenje do pojave simptoma	25
Denosumab	54	Primarna radikalna radioterapija	33
Docetaksel	52	Probir ("screening")	16
DRP (digitorektalni pregled)	17	Propiverin	39
Ejakulat	7	Prostata	6
Enzalutamid	49	PSA (prostata specifični antigen)	15
Eretilna disfunkcija	30	Radikalna prostatektomija	27
Goserelin	49	Radioterapija	32
Gradus raka prostate	13	Rak	6
Hormonska terapija	46	Rektum	7
Incidencija	8	Robotska prostatektomija	27
Inkontinencija	29	Scintigrafija	20
Intermitentna hormonska terapija	48	Sjemeni mjehurići (vezikule seminales)	7
Kabazitaksel	52	Solfifenacin	39
Kastracijski osjetljiv rak prostate	47	Stadlj raka prostate	10
Kastracijski otporan (rezistentan) rak prostate	47	Tamsulozin	39
Kemoterapija	51	Testosteron	46
Laparoskopska operacija	30	Tumor	6
Leuprorelin	49	Uretra (mokraćna cijev)	6
Medikamentozna kastracija	48	Zolendronična kiselina	54
Metastaza	6	Žlijezda	6

