

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 12. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

## RAK PROSTATE PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA

Kulturni center

Laško, 21. in 22. november 1997

**Pokroviteljja prireditve**

---

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"  
ZENECA International Ltd  
Podružnica v Sloveniji



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 12. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

## RAK PROSTATE PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA

Kulturni center  
Laško, 21. in 22. november 1997

Pokrovitelja prireditve

---

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"  
Zeneca International Ltd.  
Podružnica v Sloveniji

**Recenzenta:**

prof. dr. FRANC LUKIČ, dr. med.

prof. dr. ČRT MARINČEK, dr. med.

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-30/97 z dne 7. 7. 1997 šteje zbornik 12. onkološkega vikenda med proizvode za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.65-006(063)

ONKOLOŠKI vikend (12 ; 1997 ; Laško)

Rak prostate ; Parapareza onkološkega bolnika : zbornik / 12. onkološki vikend, Kulturni center, Laško, 21. in 22. november 1997 ; [organizatoriji] Slovensko zdravniško društvo, Kancerološka sekcija [in] Onkološki inštitut v Ljubljani in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [uredniki F. Marolt ... et al.]. - Ljubljana : ZENECA International, 1997

1. Gl. stv. nasl. 2. Marolt, F.. 3. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološka sekcija (Ljubljana) 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5. Zveza slovenskih društev za boj proti raku

70607104

## VSEBINA

NORMALNA FUNKCIJA PROSTATE Ciril Oblak .....	7
BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE (BHP) Alojzij Kolenc .....	10
NOVE MOŽNOSTI V PATOHISTOLOŠKI DIAGNOSTIKI KARCINOMA PROSTATE Andrej Mašera, Zdenka Ovčak .....	14
EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA PROSTATE V SLOVENIJI Vera Pompe-Kirn .....	25
ETIOLOGIJA IN SMISELNOST ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA PROSTATE Maja Primic-Žakelj .....	34
RESNICA O SPECIFIČNEM ANTIGENU PROSTATE Ivan Vrhovec, Pia Ulaga-Čokl .....	43
DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI RAKU PROSTATE Boris Sedmak .....	54
RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA PRI KARCINOMU PROSTATE Nado Vodopija, Boris Sedmak, Alojzij Kolenc .....	62
VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU KARCINOMOV PROSTATE Borut Kragelj .....	67
MESTO INTERSTICIJSKE BRAHIRADIOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA PROSTATE Janez Kuhelj .....	72
PRINCIPI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE Janez Preželj .....	75

PARAPAREZA PRI BOLNIKU Z RAKOM Tanja Roš-Opaškar . . . . .	80
NEVROFIZIOLOŠKI VIDIKI PARAPAREZE PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU David B. Vodušek . . . . .	88
SCINTIGRAFIJA SKELETA Tadeja Movrin-Stanovnik . . . . .	97
KLASIČNA RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA SKELETNIH METASTAZ Breda Jančar . . . . .	100
NEVRORADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU S PARAPAREZO Jernej Knific, Nuška Pečarič-Meglič, Martin Čerk . . . . .	103
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PATOLOŠKIH FRAKTUR HRBTENICE ZARADI METASTAZ Velimir Jankovič, Ivan Štraus, Miloš Vesel . . . . .	113
RADIOTERAPIJA IN SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PARAPAREZO ZARADI MESTAZ Alenka Vodnik-Cerar . . . . .	118
REHABILITACIJA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA Z NEVROLOŠKIMI IZPADI Tatjana Škorjanc . . . . .	121
OSKRBA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA S PARAPAREZO NA DOMU Irena Lukas, Vera Feguš . . . . .	128

**Spoštovane kolegice in kolegi,**

*pred vami je zbornik prispevkov za 12. onkološki vikend, s katerim Kancerološka sekcija SZD zaključuje prvih šest let organizacije strokovnih srečanj za zdravnike splošne prakse. Odločili smo se, da na tem vikendu obravnavamo dve zanimivi področji, pomembni za vse zdravnike: rak prostate in parapareza onkološkega bolnika.*

*Število novih bolnikov z rakom prostate narašča. To ugotovljajo po vsem svetu in tako je tudi pri nas. Večanje števila je najbolj povezano z možnostjo, da bolezen ugotovimo z določitvijo specifičnega antigena prostate (PSA) takrat, ko vsi drugi opozorilni znaki še niso prisotni. Tako zgodnja diagnoza postavi vprašanja o obsegu diagnostike in izboru terapije pri mnogih bolnikih. Na marsikatero vprašanje težko odgovorimo zlasti zato, ker moramo pri iskanju smiselnih rešitev najprej upoštevati realne možnosti. Enotna doktrina za naše ukrepe pri teh bolnikih potrebuje torej osvežitev.*

*Parapareza in paraplegija pri bolnikih z rakom nista pogosti, zato pa je problematika pri vsakem takšnem bolniku izredno pestra, trajno vpliva na kvaliteto življenja in zahteva kompleksno oskrbo. Te komplikacije lahko preprečimo s pravočasno diagnozo in ustreznim zdravljenjem. Žal ni vedno tako. Ko bolnik z rakom postane (in ostane) paraplegičen, ga lahko naučimo in mu zagotovimo dostojno življenje invalidne osebe. Ker je splošno vedenje o tem skromno, smo se odločili spregovoriti tudi o tej problematiki.*

*Laško, 21. november 1997*

*v imenu Kancerološke sekcije:  
Franc Marolt*





# NORMALNA FUNKCIJA PROSTATE

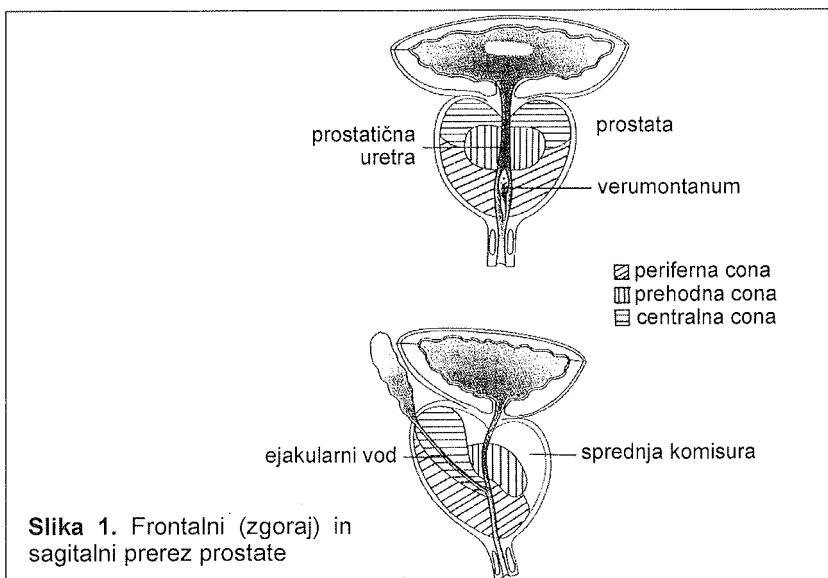
Ciril Oblak

## Uvod

Že Hipokrat je najbrž mislil na boleznj prostate, ko je zapisal, da je težko zdraviti boleznj mehurja pri starejših moških. Prvi pravi opis žleze pa je podal Herofil iz Aleksandrije. Škotski fiziolog in kirurg John Hunter je v drugi polovici 18. stoletja bil najbrž prvi, ki je ugotovil, da žleza prostata z leti raste in da imajo testisi pri tem procesu pomembno vlogo. V njegovem času je bila pričakovana živ-ljenjska doba moških le 45 let, danes pa je pomaknjena krepko čez 70 leta. Zato je jasno, da je pomen povečane prostate, ki je odvisna od starosti, sedaj mnogo večji, kot je bil v 18. stoletju.

## Anatomija in embriologija prostate

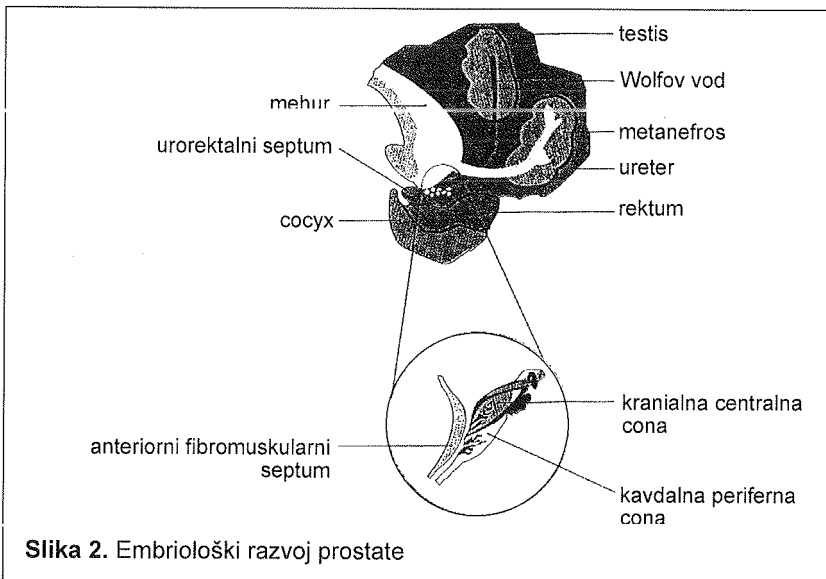
Ob rojstvu otroka je prostata majhna in tehta nekaj gramov. V času pubertete se prične naglo večati in doseže težo okrog 20 gramov, nato se večanje ustavi. Ponovno rast opažamo po 45 letu starosti, vendar se pri nekaterih moških večanje iz neznanega vzroka ustavi. Obliko in velikost prostate največkrat primerjamo z divjim kostanjem.



Pri odraslem moškem v žlezi ločimo tri cone: centralno, periferno in prehodno (slika 1). Centralna cona ima piramidno obliko, ima okrog 25% volumna, periferna cona je večja, zavzema 70% velikosti žleze, prehodna cona pa meri le 5% celotnega volumna prostate. Na meji med periferno in centralno cono je tako imenovana kirurška kapsula.

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

Prostata se razvije iz urogenitalnega sinusa, ko pod vplivom moških hormonov poženejo iz zadnjega dela sinusa številni epitelni poganjki, iz katerih nastane-



**Slika 2.** Embriološki razvoj prostate

jo žlezni elementi, ki jih kasneje obda vezivno tkivo (slika 2). Leži pod vratom sečnega mehurja, ki ga imenujemo tudi notranji sfinkter uretre, obdaja začetni del sečnice, pod žlezo pa leži zunanji, prečno progasti sfinkter uretre. Prostata leži tako med obema mišicama, ki skrbita za kontinenco seča pri moškem. Vanjo vodi tudi duktus ejakulatorius, ki končuje v predelu verumontanuma (kolikulus uretre), na ta način se v žlezi združijo urinske in semenske poti.

## Fiziologija

Prostata raste s starostjo predvsem na račun večanja prehodne cone. Sama rast žleze je normalno fiziološko dogajanje in ne pomeni bolezni. Nastane zaradi več dejavnikov, najpomembnejši je hormon dihidrotestosteron.

Prostata izloča mlečno alkalno tekočino, ki vsebuje številne sestavine, med katerimi so najpomembnejši citratna kislina, kalcij, cink, kislja fosfataza, fibrino-

lizin in PSA. Med ejakulacijo povzroči alfa adrenergična stimulacija premik semenske tekočine s spermiji iz ampule vas deferensa v zadnjo sečnico. Enaka živčna stimulacija povzroči zaprtje vratu mehurja in izločanje prostatičnega izločka v zadnjo sečnico.

Normalen moški ejakulat ima povprečen volumen 3 ml, sestavljen je iz spermijev, ki jih je volumsko manj kot 1% in semenske tekočine. Največ tekočine, 1,5-2 ml, prispevajo semenski mešički, delež prostate je 0,5 ml. Prostatični izloček je najverjetneje potreben za oploditveno sposobnost semenske tekočine. Naslednji pomen prostatičnega izločka je povezan z imunopatologijo. Pri subfertilnih moških so dokazali zvečane koncentracije semenskih protiteles, ki lahko vplivajo na gibljivost semenčic

Žleza prostata ima pomembno vlogo v človeški reprodukciji. Njen pomen se veča tudi z njeno rastjo, ko lahko povzroča subjektivne in objektivne težave zaradi odtočne ovire iz mehurja.

# BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE (BHP)

*Alozij Kolenc*

**Ključne besede:** razvoj, znaki, diagnostika, zdravljenje

## Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BHP, angl. BPH) je ena najpogostejših bolezn starejšega moškega. Nova dognanja o nastanku bolezni so v zadnjih letih v veliki meri spremenila poglede na razvoj BHP.

Spremenila so tudi zdravljenje. Število agresivnih kirurških posegov se je zmanjšalo na račun medikamentoznega zdravljenja in velikega števila danes še ne dovolj evaluiranih "minimalno invazivnih" načinov zdravljenja.

## Razvoj BHP

Klasične teorije o razvoju pogojujejo nastanek BHP s testikularnim androgenom in staranjem.

V zadnjem času je bilo opravljenih veliko raziskav o vplivu rastnih faktorjev (EGF, TGF...) na razvoj BHP. Rastni faktorji so vključeni v medcelično komunikacijo in celični nadzor rasti. Danes vemo, da imajo rastni faktorji neodvisno od androgenov pomembno vlogo pri nastanku BHP.

Raziskave o rastnih faktorjih so pokazale kompleksnost nadzora prostatične rasti in nam odpirajo nove pristope v preprečevanju nastanka in zmanjšanju BHP (1).

BHP je verjetno najpogostejša benigna človeška neoplazija. Najdemo jo pri 50% moških v 60 letih in skoraj 100% moških pri 80 letih (2).

Prve spremembe se pri moškem pričnejo okrog 40 leta. V prehodni zoni okrog periuretralnega dela nastanejo najprej mikroskopski nodusi, sestavljeni iz glandularnih, fibromuskularnih (stroma) ali mešanice obojih elementov.

Stromalni del je v večji meri sestavljen iz gladkega mišičja.

Nodusi so različne velikosti od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov (3).

Razmerje stromalnih (fibromuskularnih) nodusov in fibroadenomskih nodusov je različno od človeka do človeka in to nam pojasnjuje, zakaj je mala korelacija med težo obstrukcije in velikostjo prostate.

Prostatično gladko mišičje je simpatično inervirano, njegov tonus pa odvisen od dogajanj v živčevju, ki se lahko menjajo iz ure v uro. Zato pride do različnih pritiskov v uretri.

Večji srednji lobus prostate pa zaradi zaklopki podobnega učinka privede do obstrukcije, čeprav prostata ni izrazito povečana.

## **Znaki**

Razvoj bolezni je počasen, traja leta in tudi znaki, ki jih delimo v obstruktivne (zapora) in iritativne (draženje) se razvijajo počasi.

Iritativni znaki so: pogosto uriniranje, urgentna mikcija, nokturija, in urgentna inkontinenca.

Obstruktivni simptomi so: napenjanje med mikcijo, slab in obotavljajoč curek, podaljšana mikcija, občutek nepopolne izpraznitve mehurja, retenca in overflow inkontinenca.

Kompleks simptomov, ki označuje simptomatsko BHP, imenujemo prostatizem. Simptoma, ki najbolj korelirata s potrebo kirurškega zdravljenja, sta slab curek in občutek nepopolne izpraznitve mehurja.

Za lažjo objektivizacijo znakov so narejeni vprašalniki, ki jih bolniki izpolnijo, odgovori se točkujejo, seštevek pa govori o resnosti težav. Najbolj znan vprašalnik je IPSS (International Prostate Symptom Score).

Seštevek med 8 in 18 točk točk govori o zmernih težavah, nad 18 točk pa o resnih težavah.

Drugi pogosti znak, ki ni značilen simptom BHP, je makroskopska hematurija. Pri hematuriji je potrebno izključiti tumor zgornjega urotrakta ali mehurja. Dizurija (boleča mikcija) je znak vnetja sečil, pogosto tudi znak raka mehurja. Pri nenadnem razvoju prostatizma in bolečin v medenici pa mora zdravnik zaradi suma na napredovali rak na prostati bolnika takoj napotiti k urologu.

Potrebno je poudariti, da začetni rak na prostati ne daje nobenih znakov!

## **Diagnostika**

Pri vsakem bolniku je potrebno narediti kompletni urološki pregled, predvsem, pa pregledati trebuh. Pri pregledu se večkrat ugotovi poln mehur.

Digitalni rektalni pregled prostate (DRP) je osnoven pregled za oceno prostate. Pri DRP ocenjujemo velikost, konzistenco, premakljivost in omejitve prostate.

Normalna prostata je velikosti kostanja, elastične konzistence, simetrična, s tipnim sulkusom.

Pri BHP je prostata povečana, podobne konzistence, simetrična, s slabše tipnim sulkusom.

Pri raku na prostati se tipa asimetrična zatrdlina, ki pri napredovali bolezni prehaja prek roba prostate .

Pri bolniku z znaki povečane prostate se pregleda urin in naredijo laboratorijske preiskave.

Okrog 10% bolnikov ima manjšo stopnjo ledvične okvare.

Pri bolniku pod 75 leti je dobro določiti PSA. Pri povečani vrednosti PSA je potrebno bolnika napotiti k urologu.

Pretok urina (uroflow) je enostavna preiskava in da pomembno informacijo o obstrukciji. Grafični prikaz uriniranja je rezultat intraabdominalnega in detru-

zorskega pritiska in uretralne rezistence in ne nudi natančne informacije o zožitvi sečnice zaradi povečane prostate (4).

Maksimalni pretok pod 10ml/s govori o pomembni obstrukciji.

Pomikcijski zastali urin se najlažje izmeri s pomočjo transabdominalnega UZ. Večji zastoj urina (RU) po mikciji nam sicer ne pove, ali gre za obstrukcijo ali slabo mišico mehurja (detrusor), razmeji pa bolnike, ki imajo pri večkrat ponovljeni preiskavi večji RU (200-300ml) in jih je potrebno aktivno zdraviti.

Prikaz zgornjega urotakta UZ ali urografske ni več rutinsko indiciran, priložljiv pa je pri bolniku s hematurijo, ponavljajočimi vnetji, kamni v sečilih in ledvični insuficienci.

Dodatne preiskave, kot so transrektalni UZ (TRUZ) prostate s punkcijo in obširnejše urodinamske preiskave, so potrebne v nekaterih primerih.

## **Zdravljenje**

V zadnjih letih se je zaradi novih spoznanj o nastanku BHP in drugačnem razmišljanju o bolezni zdravljenje zelo spremenilo.

Pred leti se je veliko bolnikov operiralo, danes pa imamo širok izbor različnih načinov zdravljenja od opazovanja in čakanja prek medikamentoznega zdravljenja, "minimalno invazivnega" zdravljenja do TURP in odprte operacije.

Od zdravil imamo na razpolago kratko delujoče blokatorje (receptorjev ) alfa (alfuzosin, indoramin, prazosin), dolgo delujoče (doksazosin, tamsulosin in terazosin-Kornam) in inhibitorje 5-alfa reduktaze (finasteride-Prostide).

Finasteride je verjetno bolje dati pri bolniku z glandularno BHP, medtem ko je pri bolniku s stromalno hiperplazijo učinkovitejši blokator alfa (5).

Od minimalno invazivnih načinov zdravljenja BHP so danes najpogostejši: transuretralna incizija prostate (TUIP), laserska ablacija prostate pod nadzorom očesa (VLAP) in elektrovaporizacija prostate.

Od klasičnih kirurških metod se danes uporabljajo transuretralna resekcija prostate (TURP), ter "klasični operaciji", retropubična in transvezikalna prostektomija.

Čeprav so ti posegi najagresivnejši, imajo najboljši uspeh.

Novo metode, ki še čakajo evaluacijo so, visoko intenzivni žariščni ultrazvok (high-intensity focused ultrasound -HIFU), transuretralna mikrovalovna terapija (TUMT), transuretralna igelna ablacija prostate (TUNA) in intrauretralni vstavki (stenti). Vsi ti načini bodo imeli pomembno vlogo pri zdravljenju v prihodnosti.

Indikacija za zdravljenje bolnika z BHP je relativna.

Bolniku in družini je potrebno bolezen pojasniti.

Potrebno je povedati da bolezen poteka v zagonih in da običajno ne pomeni smrti, če se bolnik ne zdravi.

Ponuditi je potrebno najboljši način zdravljenja, ki je ob ne hudih subjektivnih težavah lahko samo čakanje.

Pri bolniku z zmernimi simptomi prostatizma se je potrebno odločiti za medikamentozno zdravljenje ali kakšen manj invaziven poseg.

Bolniku z akutno retenco ali zapleti boleznimi (kroničen zastoj urina, kamni v mehurju, pseudodivertikli, posledice na zgornjih sečilih ) je najbolje predlagati kirurško terapijo.

Vsakega bolnika je zato potrebno obravnavati individualno (6).

Potrebna je tudi stalna izobrazba splošnega zdravnika - izbranega zdravnika za deljeno skrb (shared care) med urologom in splošnim zdravnikom pri zdravljenju bolnika z BHP.

Vse urološke oddelke v Sloveniji smo zaprosili za podatke o številu TURP, opravljenih v letih 1991 in 1996.

Odgovore so poslali Klinični oddelek za urologijo iz Ljubljane, Urološki oddelek iz Slovenj Gradca in Urološki oddelek iz Maribora.

V Ljubljani je bilo leta 1991 narejenih 406 in leta 1996 307 TURP, število posegov se je zmanjšalo za 22%.

V Mariboru je bilo opravljenih leta 1991 268 in leta 1996 193 TURP, število TURP se je zmanjšalo za 28%.

V Slovenj Gradcu je bilo 1991 narejenih 128 in leta 1996 71 TURP, zmanjšanje je 45%.

Menim, da slovenski urologi sledimo urologom po svetu, kjer so indikacije za operativni poseg (TURP ali odprta operacija) postale strožje.

## Literatura

1. Paul A B: Growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 1993 ; 3 : 1-4
2. Isacs J T: Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990; 3 (suppl): 1-7
3. Development of prostatic disease. In: Kirby R, Kirby M, Fitzpatrick J, Fitzpatrick A. *Shared care for prostatic diseases*. Oxford. ISIS Medical Media, 1994: 24
4. Oblak C: Patofiziologija in urodinamika v diagnostiki BHP. Zbornik predavanj 1. Slovenskega simpozija o benigni hipertrofiji prostate. Slovenj Gra-dec 1994, 17
5. Walsh P C: Editorials: Treatment of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 586
6. Oesterling J E : Editorial comment. Benign prostatic hyperplasia : overview 1996. *Curr Opin Urol* 1996; 6 : 1

# NOVE MOŽNOSTI V PATOHISTOLOŠKI DIAGNOSTIKI KARCINOMA PROSTATE

Andrej Mašera, Zdenka Ovčak

***Ključne besede:** prostata; karcinom; patohistološka diagnoza; Gleasonova ocena; predmaligne spremembe*

## Izvleček

Avtorja prikažeta patologijo karcinoma prostate in predstavitva merila za patohistološko diagnozo, imunohistokemične ugotovitve, Gleasonovo oceno stopnje diferenciacije, predmaligne spremembe ter najspodobnejše diagnostične in prognostične možnosti. Opisane so morfološke značilnosti predmalignih sprememb, atipične hiperplazije in prostatične intraepitelijske neoplazije in njune patogenetske povezave s karcinomom prostate. Navzlic številnim diagnostičnim možnostim je karcinom prostate še vedno izreden strokovni in znanstveni izziv tako za patologa kot klinika.

## Uvod

Karcinom prostate je ena najpogostejših rakavih novotvorb (1). Medtem ko ga v Evropi večinoma še uvrščajo na drugo mesto, takoj za pljučnim karcinomom (2), je po ameriških epidemioloških statistikah že najpogostejša maligna novotvorba pri moških in šteje 20% vseh novo odkritih rakastih bolezni (1). Usmerjene avtopsijske raziskave so pokazale, da ima približno 30% moških nad 50. letom starosti karcinom prostate, brez kakršnihkoli kliničnih znakov (3).

Pojav karcinoma prostate narašča s starostjo in doseže višek med 70. in 75. letom starosti (2). Njegova rast je večinoma počasna, dolgoročni rezultati zgodnjega odkrivanja in terapevtskih prizadevanj pa so nekoliko nejasni (4, 5). Tumor je očitno hormonsko odvisen, saj ga pri kastriranih moških ni, pri bolnikih z jetrno cirozo in posledično hiperestrogenemijo, pa se pojavlja bolj pogosto (2).

Karcinom prostate nima vzročne povezave z benigno hiperplazijo prostate (6, 7), čeprav večina karcinomov vznikne v sicer hiperplastičnih žlezah.

Temeljno nerešeno vprašanje pri karcinomu prostate (če izvzamemo etiologijo, ki še ostaja nepojasnjena), so dejavniki, ki vplivajo na napredovanje mikroskopskih karcinomov v klinično očitne tumorje. Novejša spoznanja na tem področju že omogočajo racionalnejše vrednotenje zgodnjega odkrivanja raka prostate in njegovo uspešnejše zdravljenje.

## Anatomske značilnosti prostate in njihov pomen pri vzniku karcinoma

Sodobne poglede na anatomijo in histologijo prostate je utemeljil McNeal (8-11). Anatomsko jo je razdelil v 3 osnovne dele (9):



- osrednji del, ki ima obliko stožca, leži okrog ejakulatornih vodov in ga sestavljajo velike žleze s papilarnimi poganjki.
- periferni del, ki obdaja osrednji del zadaj, ob straneh in spodaj. Žleze so majhne, epitelij nizek, stroma razrahljana, izvodila se odpirajo v distalni del uretre.
- prehodni del, ki zajema 5% celotne žleze in sestoji iz dveh majhnih režnjičev v sredini prostate. Žleze so podobne žlezam v perifernem delu, le da jih je manj, stroma pa je bolj gosta.

70% primerov karcinoma prostate vznikne v perifernem delu, 25% v prehodnem, ki je lahko obenem tudi hiperplastičen, le 1-5% pa v osrednjem delu (10).

Pojavljanje najpogostejših bolezni prostate v posameznih delih prikazuje tabela 1.

**Tabela 1.** Razporeditev patoloških sprememb v prostati

Patološke spremembe	Centralni del	Prehodni del	Periferni del
Atrofija	občasno	občasno	pogosto
Nodularna hiperplazija	redko	pogosto	redko
Prostatitis Karcinom	občasno redko	občasno pogosto (25%)	pogosto pogosto (70%)

### **Klinične oblike karcinoma prostate**

Karcinom prostate se klinično pojavi v štirih oblikah: klinični, incidentni, latentni in okultni karcinom (12-15).

**Klinični karcinom** ugotovimo ponavadi z rektalno digitalno palpacijo, ki pokaže zatrditev in nepravilno oblikovanost prostate. Zvišanje serumskih označevalcev, predvsem prostatičnega specifičnega antigena (PSA), kot tudi pozitivna ultrazvočna preiskava kažejo na možnost kliničnega karcinoma (16). Diagnoza mora biti vedno potrjena z biopsijo.

**Incidentni karcinom** ugotovi patolog naključno pri pregledu bioptičnega materiala, kjer klinik ni sumil, da gre za karcinom. Najpogosteje srečamo incidentni karcinom v prostatah, ki so bile odstranjene zaradi nodularne hiperplazije. Incidentni karcinom leži v periuretralnem, prehodnem delu in je najpogosteje dobro diferenciran tumor.

**Latentni karcinom** imenujemo tisti karcinom prostate, ki je bil za bolnikovega življenja popolnoma brez simptomov in smo ga naključno odkrili pri avtopsiji. Pogostnost latentnega karcinoma niha v širokem razponu med 26 in 73% (13).

**Okultni karcinom** se najprej pokaže z metastazami v kosteh ali bezgavkah, primarni tumor pa je brez simptomov. Diagnostično si pomagamo z ugotavljanjem serumske PSA, pa tudi z imunohistokemičnim prikazom tega označe-

valca v tkivu metastaze. Pozitiven rezultat imunohistokemične preiskave skraj z gotovostjo govori v prid prostatičnemu izvoru metastaze, negativen pa ga nikakor ne izključuje. Končno diagnozo postavimo z biopsijo prostate.

## **Patohistološka diagnostika**

Patohistološka diagnostika karcinoma prostate temelji na vrednotenju anaplazije jeder tumorskih celic, oceni invazijske rašče in spremembah arhitektonike žleznega tkiva (13-15).

V večini primerov postavimo diagnozo karcinoma prostate na osnovi **jedrne anaplazije**. Jedra normalnih celic so okrogla in sorazmerno majhna. Pri karcinomu so jedra običajno povečana, blago polimorfna in vakuolizirana, kromatin je zgoščen ob jedrni membrani. V histološki sliki izstopajo povečani in jasno vidni nukleoli v jedrih tumorskih celic. Pojav izrazitih nukleolov je najpomembnejše merilo za diagnozo karcinoma prostate (14, 15). Drugi znaki anaplazije, kot sta živahna mitotična aktivnost in pojav tumorskih velikank, so pri karcinomu prostate precej redki, razen v visoko malignih tumorjih.

Če nam ne uspe postaviti diagnoze karcinoma z oceno jedrne anaplazije, skušamo najti **invazijsko rast**. Najzgodnejši znak invazije je odsotnost bazalnih celic in rast skozi bazalno membrano. Ker v histoloških preparatih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom, pogosto težko ločimo acinarne in bazalne celice, uporabimo imunohistokemično reakcijo na keratin nizke molske mase, ki selektivno obarva bazalne celice (17).

**Stromalno invazijo** vidimo kot nepravilno razvrščanje tumorskih acinusov glede na potek gladkomišičnih vlaken v stromi. Acinusi so nepravilno oblikovani, z značilno ošiljenimi robovi, v slabo diferenciranih tumorjih pa najdemo tumorske celice razpršene v stromi, posamezno ali v skupkih.

**Perineuralna invazija** je klasičen in nedvoumen dokaz tumorske rašče (13, 14). Če imamo dovolj bioptičnega materiala, jo skoraj vedno opazimo, vendar predvsem pri slabše diferenciranih karcinomih.

Na **vaskularno invazijo** in invazijo v limfne žile naletimo pri igelnih biopsijah in transuretralnih resekcijah (TUR) prostate bolj poredko. Če ju ugotovimo, pomenita neugoden prognostičen znak in veliko možnost zasevanja.

Prognostično neugodna je tudi invazija v periprostatično tkivo, ki ga spoznamo po fibroadipozni stromi in številnih živcih (11).

V mnogih primerih so nam v pomoč pri končni diagnozi tudi **spremembe arhitektonike** žleznega tkiva. Tumorske žleze ležijo neurejeno v vezivno mišični stromi, majhni in/ali veliki acinusi so zbiti tesno skupaj, brez vmesne strome in se ne vejčijo. Pogosto so med njimi široke povezave, zelo značilen je tudi kribriformni način rasti, kjer imamo vtis, da se številne manjše žleze nahajajo v večjih žleznih formacijah. Seveda pa je karcinom prostate lahko tudi popolnoma soliden tumor, v katerem se celice razvrščajo v obliki otočkov, tračkov in večjih ploskev, brez kakršnekoli tkivne diferenciacije.

Glede na stopnjo diferenciacije lahko pri karcinomu prostate ločimo:

- **dobro diferenciran karcinom**, pri katerem so jasno izražene atipične mikroin/ali makroacinarne žlezne strukture;

- **zmerno diferenciran karcinom** z značilnim kribriformnim načinom rasti;
- **slabo diferenciran karcinom**, pri katerem vidimo poleg diferenciranih žleznih struktur povečini solidne, nediferencirane skupke tumorskih celic,
- **nediferencirani karcinom**, ki sestoji izključno iz takih skupkov.

Za diagnozo karcinoma prostate moramo ugotoviti vsaj eno od treh značilnosti: motnje v arhitektoniki, invazijsko rast ali jedrno anaplazijo.

## Ocena stopnje diferenciacije po Gleasonu

Od številnih sistemov, ki so skušali oceniti stopnjo diferenciacije karcinoma prostate, se je v praksi najbolj uveljavil Gleasonov (18, 19). Sistem temelji predvsem na oceni atipičnosti arhitektonike žleznih struktur tumorja, ne upošteva pa anaplazije tumorskih celic in jeder. Karcinom prostate je razvrščen v 5 razredov (1-5), pri čemer je razred 5 najmanj diferenciran. Glede na to, da kaže večina karcinomov prostate heterogeno diferenciranost, upošteva Gleasonov sistem pri ocenjevanju najbolj in najmanj diferencirano komponento tumorja (npr.  $2+4=6$ ). Če je tumor enovito diferenciran, se ocena postavi s pomnožitvijo z 2 (npr.  $3 \times 2=6$ ). Tako je lahko končna ocena pri Gleasonovi klasifikaciji od 2-10. V praksi je pomembno, da tumorje s skupno oceno do 4 ocenjujemo kot nizko maligne, od 7-10 pa visoko maligne. Ocena prognoze pri vmesnih stopnjah še ni docela ovrednotena (19).

Gleasonov sistem se je dobro vključil v klinično prakso in je v rokah izkušenegega patologa dokaj zanesljiva prognostična metoda. V novejšem času so se pokazale kot dodatno uporabne tudi številne druge metode, kot npr. ocena ploidijske s pretočno citometrijo ali slikovno analizo (20), npr. ocena proliferacijske aktivnosti jeder tumorskih celic (21, 22), preučevanje rastnih faktorjev (23, 24), prikaz androgenih receptorjev (25), analiza kromosomskih in genskih aberacij (26, 27, 28), vendar zanesljivosti Gleasonovega sistema še niso dosegle. Lahko pa jih s pridom uporabljamo kot dopolnilno diagnostično in prognostično metodologijo.

## Incidentni karcinom prostate

Incidentni karcinom prostate odkrijemo povsem naključno pri pregledu biopsičnega materiala, ki je bil poslan v patohistološko preiskavo zaradi benigne prostatične hiperplazije (29). Tumor vznikne v periuretralnem, prehodnem delu žleze (30-32), pogosto ob hiperplaziji. Pri večini incidentnih karcinomov gre za dobro diferencirane tumorje z nizko stopnjo anaplazije (29, 30, 33, 34).

S stališča določanja stadija tumorja (staging) uvrščamo incidentni karcinom v stadij A1 in A2 po Jewettu oz. pT1a in pT1b po TNM sistemu (35-37). Pri A1 gre za fokalno rast tumorja, pri A2 pa za multifokalno, oz. difuzno; pri obeh pa je tumor omejen na prostato in palpatorno nedostopen.

Karcinom v stadiju A1, če je dobro diferenciran, z nizko stopnjo anaplazije, po večini ne bo napredoval v klinično manifesten karcinom z možnostjo zasevanja (29, 38-40). Vendar to ni absolutno pravilo, zato je klinik v dilemi, ali naj čaka in opazuje ali pa odločno ukrepa. Raziskovanje patoloških in kliničnih dejavnikov, ki bi vplivali na možnost napredovanja rasti A1 karcinoma prostate, so

danes v samem vrhu znanstvenih prizadevanj (41). Razprava o njih bi presegala namen tega pregleda, posebno še zategadelj, ker rezultati še niso povsem zadovoljivi.

### **Redke oblike karcinoma prostate**

V prostati lahko srečamo tudi nekatere druge, redke in zanimive zvrsti karcinoma (13, 42).

**Papilarno - duktalni (»endometrioidni«) karcinom.** V prostatični uretri in periuretralnih izvodilih zraste karcinom, ki po svojih histoloških značilnostih spominja na adenokarcinom endometrija. Papilarno-duktralni karcinom skoraj vedno spremlja tudi tipični acinarni adenokarcinom, tumorske celice kažejo tudi pozitivno reakcijo na PSA (42).

**Adenoidnocistični karcinom.** Tumor je histološko podoben adenoidno cističnemu karcinomu slinavk in nekaterih drugih žlez (42). Večina, morda celo vsi tumorji te vrste v prostati sodijo med hiperplazijo bazalnih celic (14). »Tumor« ima odlično prognozo, širjenja izven prostate in zasevanja še niso opisali (42).

**Mucinozni adenokarcinom.** Tumorji s klasično histološko sliko mucinoznega adenokarcinoma, bodisi z obilno tvorbo sluzi ali s celicami pečaticami, so v prostati skrajno redki (34). Možnost metastaze takega tumorja od drugod zlahka razrešimo z reakcijo na PSA.

**Bazalnocelični karcinom.** Zelo redek je tudi karcinom, ki izvira iz bazalnih celic. V njem histološko vidimo področja tipične bazalnocelične hiperplazije, ob njih pa otočke anaplastičnih tumorskih celic z mitozami.

**Tranziciocelularni in planocelularni karcinom** se lahko pojavita tudi v prostati kot primarna tumorja, čeprav je bolj verjetna infiltracija iz sečnega mehurja.

**Neuroendokrini tumorji.** Sant'Agnese je s sodelavci objavil več obširnih razprav o neuroendokrinih tumorjih prostate (45-47). Endokrino-parakrine (neuroendokrine) celice se nahajajo v prostatični uretri, prostatičnih vodih in prostatičnih žlezah. So del diseminiranega neuroendokrinega sistema in najverjetneje uravnavajo rast, diferenciacijo in sekrecijsko funkcijo prostate. Karcinom prostate kaže neuroendokrino diferenciacijo v 3 oblikah:

- drobnocelični neuroendokrini karcinom,
- karcinoidu podoben tumor in
- navadni adenokarcinom prostate s fokalno neuroendokrino diferenciacijo

Drobnocelični karcinom in karcinoidu podoben tumor sta zelo redka in ponavadi zelo maligna. Fokalna neuroendokrino diferenciacija je v manjšem obsegu prisotna praktično v vsakem karcinomu prostate, v 10% pa je izrazita. Vpliv neuroendokrine diferenciacije na prognozo karcinoma prostate še ni docela pojasnjen, a vse kaže, da jo slabša (48). Neuroendokrine celice niso občutljive na hormonsko zdravljenje, nimajo androgenih receptorjev in po takem zdravljenju celo proliferirajo. Poleg tega pa lahko nevrosekrecijski produkti, serotonin in drugi peptidi stimulirajo rast tumorskih celic.

## Diferencialna diagnostika karcinoma prostate

Številne benigne spremembe prostate lahko histološko spominjajo na karcinom. Najpogosteje lahko za karcinom zamenjamo **atrofijo** (14), pri kateri vidimo majhne žlezne formacije okrog kolabiranega izvodila. Atrofične žleze so opete z enoplastnim epitelijem nizkih celic, z majhnimi, hiperkromatičnimi jedri.

**Bazalnocelično hiperplazijo** opredelimo z imunohistokemično reakcijo na keratin nizke molske mase, prav tako pa je pri njej ohranjena bazalna membrana.

Težje ločimo **kribriformno hiperplazijo** od zmerno diferenciranega kribriformnega karcinoma (49). Pri kribriformni hiperplaziji najdemo tudi hiperplazijo bazalnih celic, unimorfne celice in jedra, ki so enaka v sredini in periferiji kribriformnih formacij.

Včasih nas v diferencialni diagnostiki begajo histološke spremembe, ki nastanejo po **estrogenskem zdravljenju** in **obsevanju** (50). Estrogensko zdravljenje povzroči vakuolizacijo citoplazme tumorskih celic, jedra so pomanjšana in piknotična. V netumorskih predelih prostate pa vidimo atrofijo žleznega epitelija, planocelularno metaplazijo in bazalnocelično hiperplazijo (14). Pri obsevanju in sistemski kemoterapiji se jedra tumorskih celic povečajo, v jedrih pa najdemo nepravilno oblikovane grudice kromatina, povečane nukleole, pogosto tudi piknozo jeder. Celične in jedrne atipije v netumorskih predelih prostate lahko zapeljejo v napačno diagnozo, tako da jih ocenimo kot neoplastične.

Drobnocelične karcinome prostate ločimo od limfomov, sarkomatoidni karcinom pa od sarkomov s številnimi imunohistokemičnimi reakcijami.

## Zasevanje

Avtopsijske raziskave so pokazale, da lahko karcinom prostate metastazira skoraj povsod po organizmu, najpogosteje pa se začetne metastaze pojavijo v regionalnih bezgavkah (obturatorne, iliakalne) in v kosteh (2, 51). Dobro diferencirani karcinomi praktično ne metastazirajo, zato pride predhodno do dediferenciacije v zmerno ali slabo diferenciran karcinom; v metastazah najdemo namreč le tako diferencirane tumorje (51).

## Predmaligne spremembe

V novejšem času sta opredeljeni dve predmaligni spremembi v prostati: prostaticna intraepitelna neoplazija (PIN) in atipična hiperplazija (AH) (52-59).

**Prostaticna intraepitelna neoplazija (PIN)** predstavlja displastične spremembe žleznega epitelija in se kaže kot intraacinarna proliferacija sekretijskih celic z jedro anaplazijo (60, 61). Anaplastične sekretijske celice so delno ali v celoti obdane z bazalnimi celicami in/ali intaktno bazalno membrano. Znaki anaplazije so lahko blago izraženi (PIN I), lahko pa zelo poudarjeni (PIN III). V praksi ocenjujemo PIN I kot tkim. »low grade«, PIN II in III pa skupaj kot »high grade«. Klinično neugodne implikacije opazujemo pri slednjih. V večini primerov sta PIN II in III povezana z invazivnim karcinomom prostate, ki se nahaja v bližini ali kje drugje v prostati (62). Ta povezava je razvidna iz tabele 2.

**Tabela 2.** Povezava »high grade« PIN s karcinomom prostate

<b>Histologija</b>	Podobne strukturne in citološke značilnosti
<b>Lokalizacija</b>	Oba vznikneta v perifernem delu
<b>Proliferacijska aktivnost</b>	Oba kažeta 3x večjo aktivnost kot benigne žleze
<b>Bazalne celice</b>	Pri PIN-u ni bazalnih celic, tako kot ne v karcinomu
<b>Pogostnost</b>	Z naraščanjem anaplazije pri PIN-u, signifikantno narašča incidenca karcinoma
<b>Izvor</b>	Karcinom vznikne v žariščih PIN-a

Pri **atipični hiperplaziji (AH)** gre za proliferacijo novih drobnih acinusov, ki spominjajo na mikroacinarni karcinom (52, 53, 63). Sekreციjske celice pri AH niso izraziteje anaplastične. AH najdemo najpogosteje v periuretralnem delu prostate, v bioptičnem materialu odstranjenem zaradi nodularne hiperplazije. Diferencialna diagnostika s karcinomom je izredno težavna in temelji predvsem na velikih izkušnjah patologa.

Kadarkoli v bioptičnem materialu naletimo na »high grade« PIN ali AH, moramo natančno nadaljevati diagnostiko v smislu iskanja možnega karcinoma. Patogenetske povezave obeh predmalignih sprememb s karcinomom pa še niso dokončno pojasnjene (53, 58, 59).

### **Imunohistokemija karcinoma prostate**

V prostati se nahaja odlični tkivni označevalci - prostatični specifični antigen (PSA) (64-70). Prikažemo ga lahko imunohistokemično v sekreციjskih celicah acinusov, prostatičnih vodov in prostatične uretre (13). Prav tako je reakcija pozitivna v nevroendokrinih celicah, ki jih pogosto srečamo v prostati (71). PSA-ja pa ni v bazalnih celicah, prehodnem epiteliju prostatičnih vodov in uretre, kot tudi ne v semenskih vezikulah in ejakulatornih vodih (70).

Tudi celice karcinoma prostate so imunohistokemično pozitivne na PSA. Kemično je kisli glikoprotein in predstavnik družine genov žleznega kalikreina (66, 67). PSA je serinska proteaza s tripsinsko, himotripsinsko in esterazno aktivnostjo (64, 65, 69). Izkazal se je tudi kot odličen serumski indikator karcinoma prostate.

Imunohistokemično je v dobro diferenciranih karcinomih aktivnost PSA izražena v večini tumorskih celic, čeprav nekoliko neenakomerno. V slabo diferenciranih karcinomih pa je reakcija poudarjeno neenakomerna, obsežna področja tumorja so lahko popolnoma brez označevalca. Zato negativna reakcija še nikakor ne pomeni izključitve karcinoma prostate, pozitivna pa ga vsekakor potrjuje.

V patohistološki diagnostiki karcinoma prostate lahko posežemo tudi po drugih označevalcih. Bazalne celice prikažemo s pozitivno imunohistokemično reakcijo na keratin z nizko molsko maso, nevroendokrine celice pa s številnimi

nevroendokrini označevalci (npr. kromogranin A, S-100 protein, nevron specifična enolaza). Bazalne membrane lahko označimo z reakcijo na laminin ali kolagen IV.

## Zaključek

Karcinom prostate gotovo sodi med osrednje strokovne in znanstveno-raziskovalne probleme urološke patologije. Najnovejše raziskave skušajo ob pomoči molekularne biologije in genetike rešiti vprašanje patogeneze predmalignih sprememb in incidentnega karcinoma ter njihove povezave z invazivnim karcinomom (72, 73). Izredno visoka prevalenca in incidenca tega tumorja dajeta tem raziskavam še dodaten izreden pomen.

## Literatura

1. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. Prostate diseases. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1993: 257-68.
2. Helpap B. Tumoren der Prostata. In: Helpap B ed. Atlas der Pathologie urologischer Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993: 105-24.
3. Foster CS, Mostofi FK. Prostate cancer: Present status. Hum Pathol 1992; 23: 209-10.
4. Schulze H. Biology of prostate cancer. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental Carcinoma of the Prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 42-5.
5. Scardino PT. Problem of prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1677-78.
6. Grayhack JT. Benign prostatic hyperplasia. The scope of the problem. Cancer 1992; 70: Suppl July 1: 275-79.
7. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer 1992; 70: 291-300.
8. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12(8): 619-33.
9. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1988; 12(2): 897-906.
10. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: Review of the different models. Eur Urol 1991; 20: 261-8.
11. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 1989; 13(1):21-7.
12. Scardino PT, Weaver R, Hudson M'Liss A. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23: 211-22
13. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer 1992; 70: 235-53.

14. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CC. Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 1992; 23:223-41.
15. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histopathology of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. *Prostate diseases*. Philadelphia/London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1993: 229-56.
16. Peters PC. Staging, clinical manifestations, and indications for intervention in prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. *Prostate diseases*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1993: 269-75.
17. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(5):389-96.
18. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273-9.
19. Johnstone PA, Riffenburgh R, Saunders EL, Willison FW. Grading inaccuracies in diagnostic biopsies revealing prostatic adenocarcinoma: implications for definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 1995; 32(2): 479-82.
20. Lo J, Kerns BJ, Amling CL, Robertson CN, Layfield LJ. Correlation of DNA ploidy and histologic diagnosis from prostate core-needle biopsies: is DNA ploidy more sensitive than histology for the diagnosis of carcinoma in small specimens? *J Surg Oncol* 1996; 63(1): 41-5.
21. Spires SE, Banks ER, Davey DD, Jennings CD, Wood DP Jr, Cibull ML. Proliferating cell nuclear antigen in prostatic adenocarcinoma: correlation with established prognostic indicators. *Urology* 1994; 43(5): 660-6.
22. Naito S, Sakamoto N, Kotoh S et al. Proliferating cell nuclear antigen in needle biopsy specimens of prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1994; 26(2): 164-9.
23. Glynne-Jones E, Goddard L, Harper ME. Comparative analysis of mRNA and protein expression for epidermal growth factor receptor and ligands relative to the proliferative index in human prostate tissue. *Hum Pathol* 1996; 27(7): 688-94.
24. Rajvir D, Lee C, Haughney PC, Chui R, Ho R, Deng G. Differential gene expression of transforming growth factor alpha and beta, epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, and their receptors in fetal and adult human prostatic tissues and cancer cell lines. *Urology* 1996; 48(6): 963-70.
25. Trapman J, Brinkmann AO. The androgen receptor in prostate cancer. *Path Res Pract* 1996; 192: 752-60.
26. Heidenberg HB, Bauer JJ, McLeod DG, Moul JW, Srivastava S. The role of the p53 tumor suppressor gene in prostate cancer: a possible biomarker? *Urology* 1996; 48(6): 971-9.
27. Bova GS, MacGrogan D, Levy A, Pin SS, Bookstein R, Isaacs WB. Physical mapping of chromosome 8p22 markers and their homozygous deletion in a metastatic prostate cancer. *Genomics* 1996; 35: 46-54.
28. Malins DC, Polissar NL, Gunselman SJ. Models of DNA structure achieve almost perfect discrimination between normal prostate, benign prostatic hyperplasia (BHP), and adenocarcinoma and have a high potential for predicting BHP and prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 259-64.
29. Bostwick DG. The pathology of incidental carcinoma. *Cancer Surv* 1995; 23: 7-18



30. Kastendieck H. Morphological features and problems of incidental prostatic carcinoma. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991:47-55.
31. Altwein JE. Incidental carcinoma of the prostate: Conclusions. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 269-70.
32. Battaglia S. Histogenesis of incidental carcinoma of the prostate. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 64-73.
33. Roy CR, Horne D, Raife M, Pienkos E. Incidental carcinoma of prostate. Long-term follow-up. *Urology* 1990; 36(3): 210-13.
34. Huland H. Einführung zum Thema. Das lokalisierte Prostatakarzinom. *Urologe (A)* 1991; 30: 345-7.
35. Hörtl W, Kosak D, Probst K, Marberger M. Incidental carcinoma of the prostate: An improved modality for early detection. *Eur Urol* 1990; 18: 184-7.
36. Würnschimmel E, Lipsky H. Das inzidentelle Prostatakarzinom - »Wait and see« oder radikale Prostatektomie? *Urologe (A)* 1992; 31:48-51.
37. Juusela H, Ruutu M, Permi J, Jauhainen K, Talja M. Can fine needle aspiration biopsy detect incidental prostatic carcinoma (T1) prior to TUR? *Eur Urol* 1992; 21: 131-3.
38. Honig SC, Stilmant MM, Klavans MS, Freedlund MC, Siroky MB. The role of fine-needle aspiration biopsy of the prostate in staging adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2978-82.
39. Chang CP, Chang YH, Chiang-Hung, Chen MT, Chang LS. Incidental adenocarcinoma of the prostate: A retrospective analysis. *Eur Urol* 1991; 20: 282-6.
40. Waaler G, Ludvigsen TC, Stenwig AE. Prognosis of incidental prostatic cancer in Aust-Agder County, Norway. *Eur Urol* 1990; 18:179-83.
41. Lange PH. Future studies in localized prostate cancer. What should we do? Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology* 1997; 49(3): 367-73.
57. Gaudin PB, Sesterhenn IA, Wojno KJ, Mostofi FK, Epstein JI. Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 1997; 49(4): 558-63.
58. Bostwick DG, Srigley JR. Premalignant lesions. In: Bostwick DG ed. Pathology of the prostate. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1990: 37-59.
59. Helpap B. Atypical hyperplasia, intraepithelial neoplasia, and incidental carcinoma of the prostate. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 74-91.
60. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 1991; XXXVIII(2): 103-7.
61. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion. *Hum Pathol* 1992; 23: 242-8.
62. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Micro-carcinoma in the prostate: Its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 22: 644-52.
63. Chou P, Ray V, Shaw M, Rubenstein M, Guinan P. An immuno-histologic characterization of human prostatic atypical hyperplasia. *Urol Res* 1990; 18: 193-6.

64. Partin AW, Carter HB. The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. *Urol Clin N Am* 1996; 23(4): 531-40.
65. Katz AE, de Vries GM, Benson MC et al. The role of the reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate-specific antigen in the selection of patients for radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 1996; 23(4): 541-9.
66. Lerner SE, Jacobsen SJ, Lilja H et al. Free, complexed, and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1996; 48(2): 240-8.
67. Jette DC, Kreutz FT, Malcolm BA, Wishart DS, Noujaim AA, Suresh MR. Epitope mapping of prostate-specific antigen with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1996; 42(12): 1961-9.
68. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* 1996; 156: 428-31
69. Becker C, Lilja H. Individual prostate-specific antigen (PSA) forms as prostate tumor markers. *Clin Chim Acta* 1997; 257: 117-32.
70. Ordonez NG, Ro JY, Ayala AG. Application of immunocytochemistry in the pathology of the prostate. In: Bostwick DG ed. *Pathology of the prostate*. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1990: 137-60.
71. Aallsbrook WC, Simms WW. Histochemistry of the prostate. *Hum Pathol* 1992; 23: 297-305.
72. Litwin MS, deKernion JB. Perspectives on the problem of prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1680-81.
73. Miller GJ, Cygan JM. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol* 1994; 152: 1709-13.

# EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA PROSTATE V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn

**Ključne besede:** rak prostate, trendi in napoved incidence, pretok in preživetje bolnikov, Slovenija

## Izvleček

Izhodišča. Incidenca raka prostate po svetu in v Sloveniji narašča. Slovenija je v obdobju 1988-92 z incidenco 22,2/100.000 moških sodila med manj obremenjene države v Evropi in v svetu. V prispevku podrobneje razčlenjujemo trende in napoved incidence raka prostate v Sloveniji ter pretok, zdravljenje in preživetje bolnikov.

Gradivo in metode. Obdelani so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo za leta 1961-94. Poleg standardnih epidemioloških metod smo za napoved in podrobnejšo razčlenitev uporabili še APC model.

Izsledki. Incidenca raka prostate je naraščala v Sloveniji od leta 1950 dalje. Leta 1994 je zbolelo 261 moških. Rak prostate je bolezen starih. Pri starejših od 75 let je s 17% po pogostnosti na prvem mestu. Tudi v Sloveniji se bo z večanjem števila starih moških število novih primerov raka prostate povečevalo neglede na to, da kohortna analiza ne kaže večje obremenjenosti mlajših generacij. Za leta 2000-2004 predvidevamo letno že okoli 317 novih primerov. Opazovano in relativno petletno preživetje bolnikov se je v obdobju 1963-92 statistično značilno povečevalo, relativno petletno preživetje za leta 1963-67 je bilo 32%, za leta 1988-92 pa 47%.

Zaključki. Incidenca raka prostate bo v Sloveniji nedvomno naraščala. Osvojitve enotne doktrine za detekcijo, diagnostiko in zdravljenja tega raka pri nas bo prav gotovo lahko pripomogla k izboljšanju kakovosti in dolžine preživetja bolnikov v Sloveniji.

## Uvod

Incidenca raka prostate po svetu močno narašča (1). Največji problem je v razvitih deželah Evrope, Amerike in Avstralije z visoko pričakovano življensko dobo (2). Tam je rak prostate med raki pri moških na prvem mestu. V obdobju 1988-92 je povprečno letno zbolelo okoli 150/100.000 moških. Za leto 1985 je Parkin izračunal, da je v svetu na novo zbolelo za rakom prostate okoli 250.000 moških (3). V letu 1995 je to število verjetno že preseglo 300.000.

V Sloveniji je bil leta 1994 rak prostate z 261 novimi primeri ali 7% vsega raka pri moških na petem mestu (4). Tveganje zbolevanja do 75.leta starosti je bilo 2,6/100.

Z grobo incidenčno stopnjo 22,2/100.000 moških je bila v letih 1988-92 Slovenija med 28 izbranimi evropskimi regijami na 23. mestu. Tveganje zbolevanja do 75. leta starosti (2,22/100) je bilo v Sloveniji osem- do devetkrat manjše kot pri črnih v ZDA (17,5/100), triinpolkrat manjše kot v švicarskem kantonu Zurich, trikrat manjše kot na Švedskem in dvakrat manjše kot na Finskem in Nizozemskem. Manjše vrednosti kot pri nas so zabeležili na Poljskem, nekaterih predelih Španije in Portugalske, v Latviji, na Hrvaškem in v Belorusiji, izven Evrope pa na Daljnem vzhodu (Japonska, Indija, Singapur, Hongkong, Tajska (0,08/100 - 1,1/100) ter redko posejanih registrih raka v Afriki (2).

V prispevku podrobneje razčlenjujemo trend in napoved incidence raka prostate v Sloveniji ter pretok, zdravljenje in preživetje bolnikov.

### **Gradivo in metode**

Gradivo so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Register zbira in obdeluje podatke o klinično manifestnem, incidentnem, okultnem in latentnem raku. Odstotek latentnega, pri obdukciji odkritega raka, je v obdobju 1992-94 med registriranimi primeri raka prostate znašal 3%, odstotek incidentnega, pri mikroskopskem pregledu bioptičnega materiala slučajno odkritega raka, pa približno 12 % (realni odstotek je verjetno večji, ker vsi primeri niso prijavljeni oz. niso kot taki označeni na prijavnica).

Zanesljivost podatkov o raku prostate je slabša kot pri vseh rakah skupaj. 6% primerov je bilo v letih 1992-94 registriranih na podlagi zdravniških poročil o vzroku smrti, med redno registriranimi je bilo 90% primerov mikroskopsko potrjenih.

Zaradi večje razumljivosti za ne-epidemiologe so v prikazu navedene standardne incidenčne stopnje. Zapletenejši izračuni so podani opisno.

Groba stopnja je število novih primerov bolezni na 100.000 oseb, starostno specifična stopnja pove to relativno število v posamezni petletni starostni skupini, kumulativna stopnja do 74. leta starosti pa pove, kolikšna je verjetnost pri novorojenčku, da bo zbolel do vključno 74. leta starosti. Slednja je pomembna pri primerjanju obremenjenosti populacij z različno starostno strukturo. Navedene stopnje so računane za eno leto ali pa kot povprečne letne za petletna obdobja.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene, ker so bile nekatere bolj druge manj izpostavljene znanim in neznanim nevarnostnim dejavnikom .

Pri raku prostate je zaradi uvajanja novih diagnostičnih možnosti v letih 1960-1995 v svetu in pri nas (nazadnje PSA test) pomemben še tim. učinek obdobja, ko se registrirana incidenca bolezni zviša zaradi novih diagnostičnih metod. Ta učinek ponavadi prizadene vse generacije in vse starostne skupine zbolelih v določenem obdobju.

Napoved incidence smo računali s posplošenim linearnim modelom, ki temelji na učinku vpliva starosti, obdobja in kohorte, upoštevajoč incidenco v letih

1965-1994 in napoved prebivalcev R Slovenije do leta 2009. Uporabili smo programski paket GLIM (5).

Stadij bolezni so opredeljevali v Registru glede na razpoložljive podatke na prijavnica: lokaliziran (kar naj bi ustrezalo T1 in T2), regionarno razširjen (T3 ali/in prizadetost regionarnih bezgavk), oddaljen in neznan. Razpoložljivi podatki na prijavnica so v večini primerov skromni.

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti neglede na vzrok smrti in je odraz dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja. Primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je pričakovana življenjska doba iste populacije spreminjala.

## **Izsledki**

Rast incidence raka prostate lahko spremljamo v Sloveniji od leta 1950, od pričetka registracije raka v Sloveniji. Povprečni letni porast grobe incidence je bil za rak prostate strmejši kot za vse rake predvsem v 60.letih (slika 1). Leta 1994 je zbolelo 261 moških, tveganje zbolevanja do vključno 74.leta starosti je bilo 2,6/100.

Rak prostate je bolezen starih. Pri nobenem drugem raku se incidenca s starostjo ne povečuje v taki meri (slika 2). Pri moških, starih manj kot 50 let je prava redkost. Pri moških, starih 75 let in več, pa je s 17% po pogostnosti na prvem mestu. V opazovanem 34 - letnem obdobju se je incidenca po 55.letu starosti večala v vseh starostnih skupinah, po 75.letu pa se je skoraj podvojila.

Pri vsem opisanem porastu kohortna analiza kakšne večje obremenjenosti mlajših generacij ni pokazala. Zapletenejši matematični računi so pokazali, da ima starost največji vpliv na večanje incidence, vpliv kohorte se je nakazoval samo do generacije rojene okoli leta 1925, vpliv obdobja pa se je pokazal za prvo polovico 60., 80. in prvo polovico 90.let (5).

Napoved za obdobje 2000-2004 je povprečno letno 317 novih primerov bolezni, za obdobje 2005-2009 pa že 453 (5).

V Zemljevidih incidence raka v Sloveniji 1978-1987 (6) je prikazana porazdelitev incidence po območjih takratnih občin Slovenije. Glede na grobo incidenčno stopnjo je bilo več občin uvrščenih v spodnja dva razreda, glede na kumulativno pa v srednjega. Ponovitev obdelave za mlajše obdobje 1985-94 pa je kot občine z večjim tveganjem poleg Ribnice in Krškega izpostavila še: Metliko, Trebnje, Črnomelj, Tržič in Ravne na Koroškem. Na vseh omenjenih območjih je bila kumulativna incidenca 3/100 ali več ob povprečni slovenski 2,3/100. Nižje vrednosti so bile na Štajerskem, najmanjša v Laškem (0,3/100).

Bolnike z rakom prostate so v letih 1992-94 diagnosticirali po vseh bolnišnicah Slovenije, v 31% na Urološki kliniki v Ljubljani, v 16% v Mariboru, v 10% v Novem mestu, v 9% v Murski Soboti in Slovenj Gradcu, v 7% v Šempetru pri Gorici, v 5% v Celju in v manjših odstotkih še drugod (razpredelnica 1).

**Razpredelnica 1:** Bolnišnice diagnoze in prvega zdravljenja raka prostate, Slovenija 1992-94

<b>BOLNIŠNICA</b>	<b>DIAGNOZA</b>	<b>PRVO ZDRAVLJENJE</b>
KC, UROLOŠKA KLINIKA	232	236
KC, OSTALE KLINIKE	24	7
ONKOLOŠKI INŠTITUT	17	32
SB BREŽICE	3	-
SB CELJE	38	29
SB JESENICE	16	8
SB IZOLA	26	17
SB MARIBOR	117	95
SB MURSKA SOBOTA	70	56
SB NOVA GORICA	52	49
SB NOVO MESTO	75	50
SB PTUJ	3	1
SB SLOVENJ GRADEC	68	63
DRUGE BOLNIŠNICE IN ZAVODI	11	5
<b>SKUPAJ</b>	<b>752</b>	<b>648</b>

Po navedbah na prijavnica so 47% bolezni odkrili v lokaliziranem stadiju, v 11% je bila bolezen regionarno razširjena, v 22% pa razsejana. Za 20% primerov pa podatek o razširjenosti bolezni na prijavnici ni bil naveden; sklepamo, da se v tej skupini skrivajo primeri lokalizirane in regionarno razširjene bolezni.

V skupini lokalizirane bolezni je bilo 90 primerov (12%) označenih kot T1N0M0. Najmanj lokalizirane bolezni (33%) je bilo odkrite v starosti 45-54 let, največ (52%) pa v starosti 65-74 let.

Med mikroskopsko potrjenimi primeri je bilo v letih 1990-1994 prijavljenih 776 adenokarcinomov, 231 neopredeljenih karcinomov, 6 prehodnoceličnih, 2 drobnocelična, 1 skvamozni, 1 leiomiosarkom ter 2 neopredeljena malignoma.

V letih 1992-94 je bilo primarno zdravljenih 86% bolnikov. Primarno zdravljenje je bilo pričeto v 36% na Urološki kliniki, v 5% na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in v 57% v drugih bolnišnicah Slovenije, največ v Mariboru in Slovenj Gradcu (razpredelnica 1).

Po podatkih na prijavnica Registra je bilo 35% bolnikov samo operiranih, 31% je bilo operaciji dodano hormonsko zdravljenje, 10% je bilo hormonsko zdravljenih, pri 8% je bilo primarno zdravljenje kombinirano kirurško, hormonsko in obsevalno, pri 3% obsevalno in hormonsko. Kemoterapija je bila zabeležena v

različni kombinaciji pri 10% bolnikov, samo obsevanje ali obsevanje in operacija pa pri 2%.

Izmerjeno preživetje bolnikov z rakom prostate je v neki populaciji odvisno tudi od deleža incidentnih rakov v gradivu registra raka. Po podatkih Registra se je opazovano in relativno petletno preživetje bolnikov v obdobju 1963-92 statistično značilno povečevalo. V letih 1963-67 je znašalo relativno petletno preživetje 32%, v letih 1983-87 43% (7), v letih 1988-92 pa 47%.

Mlajši bolniki so imeli najkrajše pet- in desetletno preživetje. V letih 1983-87 je bilo relativno petletno preživetje bolnikov starih 45-54 let 33%, pri starih 55-64 let 50%, pri starih 65-74 let 45% in pri starejših od 75 let 36%, relativno desetletno pa 10%, 22%, 29% in 19%. Razlike v preživetju so bile tudi med bolniki z lokalizirano boleznijo (petletno 41% pri starih 45-54 let in 57% pri starih 65-74 let). Bolniki z neznanim stadijem so imeli boljše preživetje kot tisti z označeno regijarno razširjeno boleznijo. Pri bolnikih z razsejano boleznijo pa se je preživetje s starostjo slabšalo (22% pri starih 45-54 let, 11% pri starih 65-74 let).

Prevalenca konec leta 1994 je bila 875 živih in 47 iz evidence izgubljenih bolnikov.

## Razprava

Število novih primerov raka prostate narašča tudi v Sloveniji. Tudi v Sloveniji se bo z večanjem števila starih moških število novih primerov raka prostate povečevalo. Napoved za Slovenijo za obdobje 2000-2004 je povprečno letno 317 novih primerov bolezni, za obdobje 2005-2009 pa že 453.

Ker je zaradi večanja števila starih, problem raka prostate v razvitem svetu vse večji, nevarnostni dejavniki pa še slabo poznani, je v zadnjem času spet več analitičnih epidemioloških raziskav. Poleg prehrane in dednosti se ukvarjajo tudi s poklicno izpostavljenostjo (8,9). V Sloveniji takih raziskav še ni bilo. Podatki različnega tveganja na različnih območjih Slovenije, zlasti tam, kjer je lahko pri delu populacije prišlo do večjega stika z v zvezi z rakom prostate še vedno proučevanimi, a nedognanimi karcinogeni (kadmij, druge kemikalije in drugi delovni postopki), npr. v Mežici in njeni okolici, pa so lahko opozorilo splošnemu zdravniku za skrbnejše preglede moških s teh območij in skrbnejšo anamnezo o pretekli poklicni izpostavljenosti. Težko si predstavljamo, da bi bili prav na omenjenih območjih višje incidence (Metlika, Črnomelj, Trebnje, Ribnica, Ravne na Koroškem, Krško) vzrok le-te samo skrbnejši pregledi in natančnejša diagnostika. Seveda pa je možen vpliv še vseh ostalih, v prispevku Primic-Žakjeve natančneje navedih nevarnostnih dejavnikov.

Precej nižjim vrednostim na Štajerskem pa verjetno botruje tudi dolgoletno brezuspešno dogovarjanje za redno prijavljanje novih bolnikov Registru.

Rezultate populacijskega relativnega petletnega preživetja v Sloveniji zelo težko primerjamo z rezultati drugod, ker je v gradivu posameznih registrov odstotek incidentnega raka prostate zelo različen. Tako tudi avtorji knjige o preživetju bolnikov z rakom v Evropi (10) za raka prostate preživetja niso opisovali. Vzpodbuden je podatek, da se petletno preživetje v Sloveniji veča. Pri oblikovanju enotne doktrine za diagnostiko in zdravljenje lokalizirane bolezni pa

utegnejo biti koristni tudi podatki o preživetju po starosti. Zakaj je prav pri lokalizirani bolezni preživetje pri mlajših slabše? Bo tak izsledek dala tudi analiza, ki jo bomo ponovili čez 5 let?

Osvojitev enotne doktrine za detekcijo, diagnostiko in zdravljenje tega raka pri nas bo prav gotovo lahko pripomogla k izboljšanju kakovosti in dolžine preživetja bolnikov v Sloveniji.

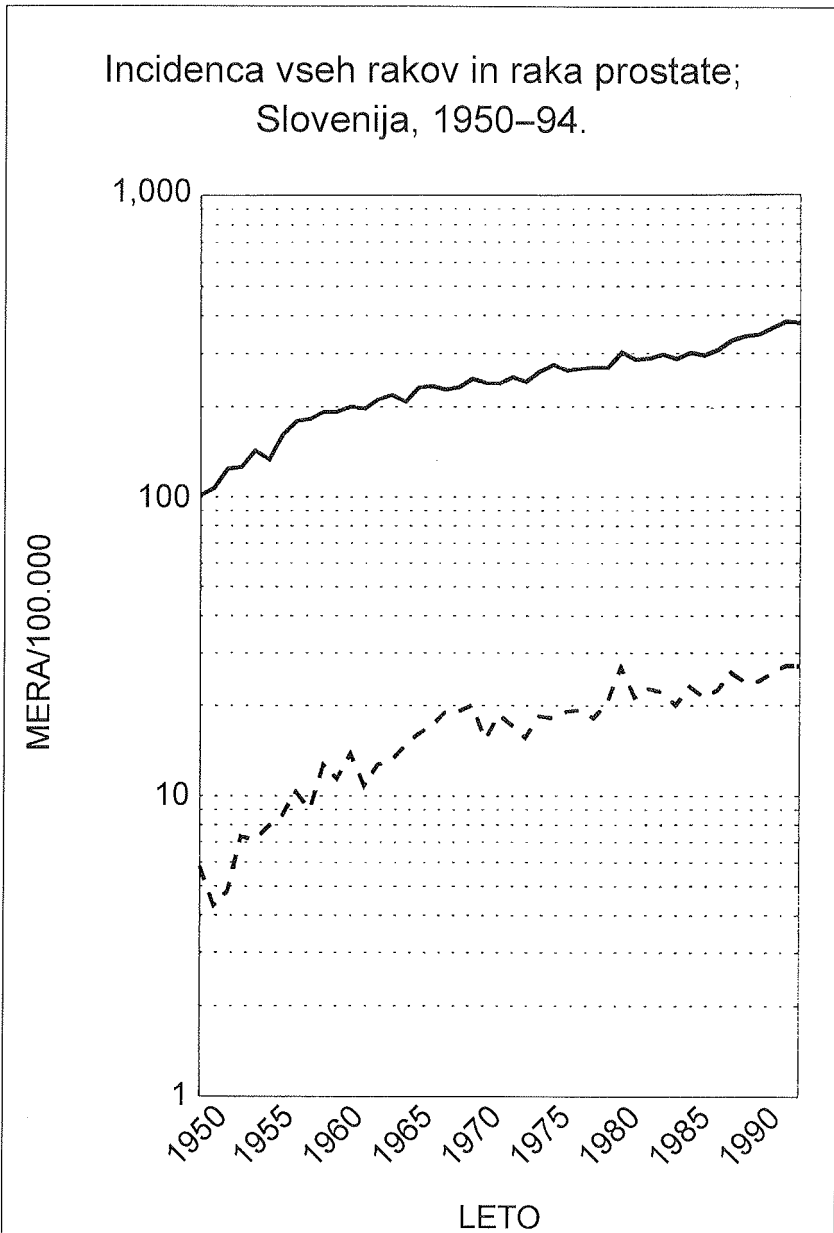
### **Legenda**

**Slika 1.** Incidenca raka prostate in vseh rakov pri moških; Slovenija 1950-94.

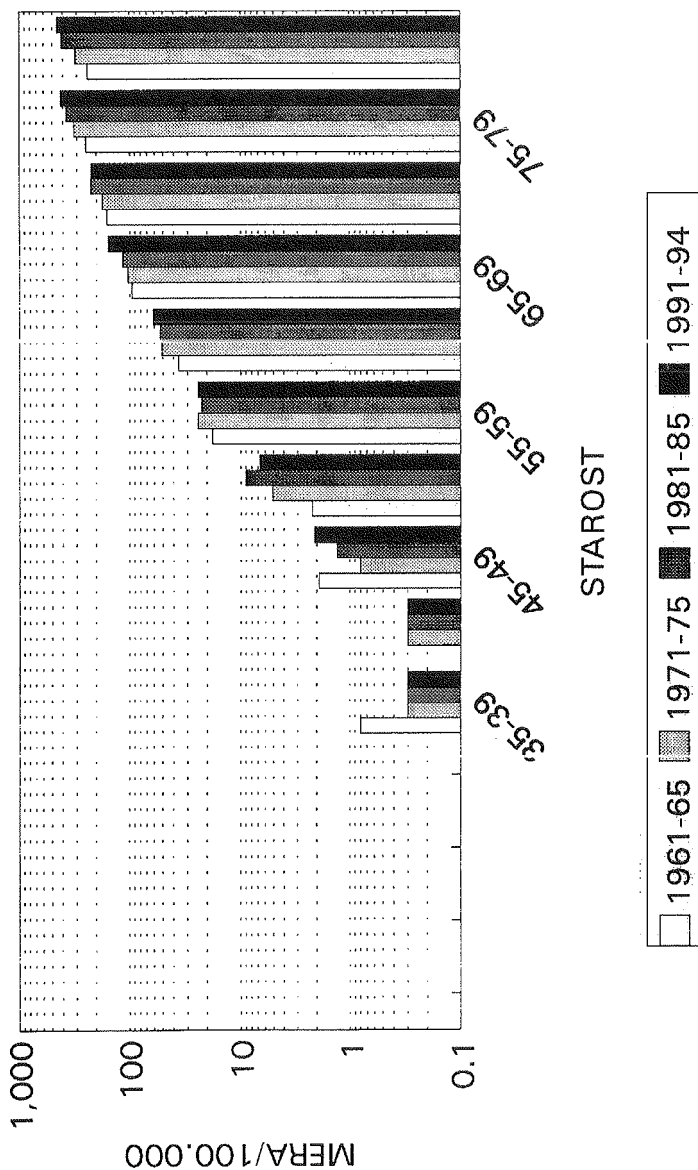
**Slika 2.** Starostno specifična incidenca raka prostate; Slovenija 1961-94.



Slika 1



Starostno specifična incidenca raka prostate;  
Slovenija, 1961–94.



## Literatura

1. Coleman M, Esteve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H eds. Time trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 1992; 121.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J eds. Cancer incidence in five continents. Vol. 7. IARC Sci Publ 1997; 143.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki institut - Register raka za Slovenijo, 1997.
5. Pompe Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M, Volk N: Napoved incidence raka v Sloveniji do leta 2000 in 2010. Raziskovalno poročilo za prvo leto. Ljubljana: Onkološki institut, 1997.
6. Pompe Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
7. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
8. Van den Gulden JWW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. Prostate 1995; 27: 250-7.
9. Van den Gulden JWW. Re: Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. Am J Epidemiol 1997; 145: 292.
10. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. IARC Sci Publ 1995; 132.

# ETIOLOGIJA IN SMISELNOST ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA PROSTATE

*Maja Primic Žakelj*

## Uvod

Po več desetletjih, ko je bilo raziskovanje etiologije raka prostate v onkološki epidemiologiji v ozadju, postaja zanimanje za to bolezen vse večje, saj se število novih bolnikov v razvitem svetu vztrajno povečuje.

Rak in benigna hiperplazija prostate sta bolezni moških, predvsem po 50. letu starosti. Ker se življenjska doba povečuje, postaja rak prostate vedno večji javnozdravstveni problem. Število odkritih primerov pa se veča tudi zaradi boljšega odkrivanja in pogostejših operacij zaradi benigne hiperplazije prostate. Več kot 40-odstotni porast incidence v ZDA v zadnjih letih je posledica intenzivnejšega odkrivanja asimptomatskih primerov, t.j. presejanja (1).

S tem, ko se je povečalo število epidemioloških raziskav raka prostate, so se zastavila tudi številna nova vprašanja o razlogih za povečevanje incidence in njenem pomenu ter o možnostih za zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti za tem rakom.

Zbolewnost in umrljivost za rakom prostate sta po svetu zelo različni. Menijo, da so temu vzrok tudi razlike v dejavnikih iz okolja in načina življenja, predvsem prehrane. Na to kažejo raziskave med preseljenci. Pri moških, na primer, ki so se na Havaje in v ZDA priselili iz Japonske in Kitajske, se incidenca raka prostate v nekaj generacijah približa incidenci, ki velja za tam rojene moške (2). Izjemnega porasta incidence tega raka v zadnjih desetih letih v ZDA pa ni mogoče pripisati kakemu novemu nevarnostnemu dejavniku, pač pa intenzivnejšemu odkrivanju z določanjem specifičnega prostatičnega antigena (PSA).

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

### Spolni hormoni

V etiologijo raka prostate so vpleteni spolni hormoni, vendar še ni pojasnjeno, kako. Epidemiološke raziskave, v katerih so skušali povezati raven serumskega testosterona z nevarnostjo raka prostate, niso pokazale bistvenih razlik med bolniki in zdravimi moškimi. Po vsej verjetnosti k nastanku raka prispevajo spremembe v presnovi ali prenosu hormonov na celični ravni. V prostati 5-alfa reduktaza reducira testosteron v dihidrotosteron, ki je 8 do 10-krat močnejši od testosterona. Ross je s sodelavci (3) ugotovil, da je pri Japoncih aktivnost 5-alfa reduktaze manjša kot pri belcih in črncih v ZDA. S tem bi lahko delno razložili razliko v incidenci raka prostate med temi tremi rasami.

Klinične raziskave so pokazale, da farmakološki zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo prostato in epiteljsko aktivnost pri benigni hiperplaziji in pri raku, kar

nakazuje tudi možnost kemopreventive raka prostate (4). Leta 2004 naj bi bili znani izsledki randomiziranega dvojno slepega preizkusa, v katerem v ZDA sodeluje 18.000 zdravih moških, starejših od 55 let. Preizkus naj bi odgovoril na vprašanje, ali je inhibitor 5-alfa reduktaze (finasterid) učinkovit v preventivi raka prostate (5).

Proučujejo še vlogo estrogenov, rastnih faktorjev, pa tudi spolne aktivnosti kot posrednega merila hormonskega stanja. Zaenkrat usklajenih zaključkov še ni.

## Prehrana

**Maščobe:** Podmeno o tem, da so v etiologijo raka prostate vpletene maščobe, so postavili na osnovi ekoloških korelacijskih raziskav, v katerih so ugotovili, da sta zbolevnosti in umrljivost za rakom prostate povezani s porabo maščob (2).

V več analitičnih epidemioloških raziskavah, kohortnih in študijah primerov s kontrolami, se je za za nevarno izkazala prehrana, ki je preveč kalorična in v kateri je veliko nasičenih živalskih maščob. Od posameznih živil naj bi bili z rakom prostate povezani meso, mleko in mlečni izdelki (6, 7, 8). Biološki mehanizem te povezave še raziskujejo. Možno je, da nepravilno razmerje med esencialnimi maščobnimi kislinami v prehrani spremeni sintezo prostaglandinov, ki pa so posredno vpleteni v karcinogenezo. V dveh raziskavah, v katerih so primerjali ravni posameznih maščobnih kislin v plazmi, ki so jo bolnikom odvzeli več let pred diagnozo, z ravnimi pri zdravih kontrolnih moških, so pokazali, da je rak prostate povezan z ravno alfa-linolične kisline (9, 10).

Veliko vprašanj o povezanosti maščob z rakom prostate pa je še brez odgovora. Raziskave, ki so ugotovile, da so maščobe povezane predvsem z napredovalim rakom, podpirajo podmeno, da maščobe niso vpletene v iniciacijo raka, ampak da pospešujejo rast tumorja (6, 11). Tudi v nekaterih poskusih na živalih so ugotovili, da zmanjšanje maščob v prehrani upočasni rast implantiranega raka prostate (12).

Če se bo izkazalo, da maščobe res pospešujejo rast raka na prostati, bi s spremembo prehrane morda lahko vplivali na klinični potek odkritih zgodnjih rakov.

**Vitami:** Od vitaminov proučujejo retinol (vitamin A) in njegove predstopnje, karotenoide. Betakaroten, ki zavira druge rake, naj bi pospeševal nastanek raka prostate. V nekaterih raziskavah se je vitamin A izkazal za nevarnega samo med starejšimi moškimi (13), v drugih med mlajšimi (14), ni pa jasno, zakaj naj bi deloval različno v odvisnosti od starosti.

V prospektivni študiji ameriških zdravnikov se je za zaščitnega izkazal paradižnik, pomemben vir karotenoida likopena (15). Likopen je dvakrat močnejši antioksidant kot betakaroten. Njegovo absorpcijo iz črevesa naj bi pospeševalo olje, zato naj bi bil paradižnik učinkovitejši v omakah.

Nepričakovan je bil izsledek velikega randomiziranega kliničnega preizkusa na Finskem, s katerim naj bi ugotovili, ali betakaroten in alfatokoferol (vitamin E) varujeta kadičce pred pljučnim rakom (16). Pokazalo se je, da vitamini sicer ne zaščitijo kadičcev pred pljučnim rakom, vendar pa je bila v skupini, ki je jemala alfatokoferol, za 34 % manjša umrljivost za rakom prostate. Nadaljnje raziskovanje bo pokazalo, ali bi vitamin E lahko uporabljali v kemopreventivi raka

prostate. Podobno se je zgodilo v raziskavi, v kateri so pri ljudeh z bazaliomom preverjali, ali selen ščiti pred ponovitvijo tega malignoma (17). Pričakovanega rezultata ni bilo, v skupini, ki je jemala selen, pa so našli manjšo umrljivost za rakom prostate, pljuč, debelega črevesa in danke.

Ena od korelacijskih raziskav je nakazala, da nizka raven vitamina D veča nevarnost raka prostate (18), vendar tudi to vprašanje še ni dokončno rešeno.

**Sadje in zelenjava:** Že znana japonska kohortna raziskava, ki je potekala v letih 1966-82, je pokazala, da rumenozelena zelenjava varuje pred številnimi raki, med drugimi tudi pred rakom prostate (2). Tudi v več italjanskih raziskavah so se sveže sadje, citrusi in surova zelenjava izkazali za zaščitne pred tem rakom (19). Danes je pomembno raziskovalno vprašanje, koliko je ta zaščitni učinek mogoče pripisati difenolnim fitoestrogenom, izoflavonoidom in lignanom, ki jih poleg vitaminov in mineralov vsebujejo številna živila rastlinskega izvora, največ pa soja in nekatere druge rastline iz družine stročnic. Imajo šibke estrogenske, pa tudi antiestrogenske lastnosti, zato lahko vplivajo na nastanek hormonsko odvisnih rakov, kot sta rak prostate in dojk. Manjšo zbolewnost za rakom prostate v Aziji pripisujejo tudi tradicionalni azijski prehrani, v kateri je veliko fitoestrogenov (2, 20).

## **Alkohol**

V nekaterih raziskavah so ugotovili tudi zvezo med prekomernim pitjem alkoholnih pijač in rakom prostate (21, 22, 23). Zagovorniki vzročne povezanosti jo med drugim razlagajo s karcinogenim vplivom acetaldehida.

## **Kajenje**

Čeprav so morebitno povezanost kajenja z nastankom raka prostate proučevali v več raziskavah, so bili izsledki večinoma negativni. Izjeme so tri ameriške kohortne raziskave (24, 25, 26), v katerih so ugotovili, da so hudi kadilci za 45 do 90 % bolj ogroženi z rakom prostate kot nekadilci. Čeprav vzročna zveza med kajenjem in rakom prostate še ni potrjena, pa bi bilo mogoče, da na epitelij prostate delujejo antiestrogeni ali N-nitroso spojine iz tobačnega dima. Rezultati nedavno objavljene kohortne raziskave, v kateri so ugotovili večjo nevarnost le za tiste, ki so kadili do smrti za rakom, ne pa za tiste, ki so kajenje opustili, nakazujejo, da morda kajenje bolj kot na iniciacijo vpliva na klinični potek bolezni (27).

## **Indeks telesne mase**

Pokazala se je tudi povezanost med indeksom telesne mase in rakom prostate (28). Razlogov za to zvezo je lahko več. Debeli ljudje imajo po eni strani spremenjeno ravnovesje spolnih hormonov, po drugi strani pa je prekomerna telesna masa posledica prevelikega vnosa hrane in premajhne telesne dejavnosti, kar posredno kaže na vpliva prehrane in premajhne telesne dejavnosti, ki se je tudi že izkazala kot nevarnostni dejavnik (29).

## **Poklic**

Od poklicnih skupin, ki jih najbolj ogroža rak prostate, danes največkrat omenjajo delavce v kmetijstvu, več raziskav pa na prvo mesto postavlja razne druge

poklice. Menijo, da so pri kmetovalcih v etiologijo raka prostate vpleteni herbicidi (30), pri drugih poklicnih skupinah pa telesna dejavnost, saj naj bi bili moški s sedečimi poklici bolj ogroženi (31).

Podmeno, da je poklicna izpostavljenost kadmiju povezana z rakom prostate, so postavili na osnovi raziskave med angleškimi delavci, zaposlenimi v tovarni nikelj-kadmijevih baterij (32). Zvezo je nato raziskovalo več različno zasnovanih epidemioloških raziskav v raznih delih sveta. V večini se je izkazalo, da izpostavljeni kadmiju niso toliko ogroženi z rakom prostate kot s pljučnim rakom (33, 34). Na osnovi izsledkov bazičnih in epidemioloških raziskav danes velja, da je kadmij karcinogen za pljuča; v seznamu Mednarodne agencije za raziskovanje raka (IARC) je uvrščen v skupino I, torej med dokazane karcinogene za človeka (35).

### **Benigna hiperplazija prostate**

Čeprav od 13 do 22 % incidentnih karcinomov odkrijejo v tkivu prostate, ki je bilo odstranjeno zaradi benigne hiperplazije (36), pa raziskave kažejo, da klinični karcinom prostate ni vzročno povezan z benigno hiperplazijo (37).

### **Vazektomija**

V začetku tega desetletja so predvsem v ZDA precejšnje zaskrbljenost javnosti povzročili izsledki treh študij primerov s kontrolami, v katerih se je izkazalo, da vazektomija veča nevarnost raka prostate (38, 39, 40). V znanstvenih krogih so se kmalu pojavili dvomi o vzročnosti te zveze, saj zanjo ni najti biološko smiselne razlage. Raziskave niso bile namenjene prvenstveno proučevanju te povezave in bi lahko bili pozitivni izsledki naključni ali pa posledica metodoloških napak.

Nekatere kasnejše raziskave ugotovitev prvih treh niso potrdile, v dveh večjih kohortnih študijah pa je bilo relativno tveganje 1,7 (41) in 1,6 (42). Na vprašanje, ali je rak prostate morebiti dolgoročna posledica vazektomije, še ni dokončnega odgovora. Pričakujemo ga lahko samo od raziskav, ki bi razjasnile, katere biološke spremembe po vazektomiji se lahko vpletejo v nastanek raka prostate.

### **Dednost**

Devet večjih epidemioloških raziskav je pokazalo, da so z rakom prostate bolj ogroženi sorodniki bolnikov. Ogroženost je večja v tistih družinah, kjer so zboleli mlajši moški (43). Kopičenje raka prostate v družinah je lahko tudi posledica podobnih življenjskih navad. Nadaljnje raziskave bodo lahko natančneje opredelile vlogo genetskih in drugih dejavnikov v etiologiji tega raka (44).

### **PRESEJANJE**

Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti presejanja za raka prostate je danes eno od najbolj kontroverznih na področju onkološkega javnega zdravstva, na kar kaže tudi veliko število člankov; samo o presejalnih testih jih je bilo v letih 1992-95 objavljenih več kot 1200 (45).

Kot je znano, je presejanje uporaba preprostih preiskav, ki med ljudmi brez kliničnih težav odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinva-zijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Uporabo takih preiskav v večjih skupi- nah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje.

Cilj presejanja za odkrivanje zgodnjih oblik raka je zmanjšati umrljivost, kar lahko doseže redno pregledovanje izbranih skupin prebivalstva. Presejanje je treba razlikovati od diagnostike, ki je v domeni klinične medicine, saj presejalni testi praviloma niso diagnostični.

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo presejanje, še da- nes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger (46): poleg tega, da mora biti bolezen pomemben javnozdravstveni problem, je treba imeti zanesljivo, preprosto in ceneno presejalno preiskavo; poznati je treba naravni potek bolezni, zdravljenje odkritih primerov pa mora biti uspešno s čim manj zapletov. Ne nazadnje mora biti na razpolago dovolj usposobljenega osebja in opre- me za diagnostiko in zdravljenje.

Za zgodnje odkrivanje raka prostate se uporabljajo trije testi: digitorektalni pre- gled, določanje ravnih PSA in transurektalna ultrazvočna preiskava. Digitorek- talni pregled je najstarejša in najpreprostejša metoda, ki pa je najmanj občutljiva in specifična. Danes se najpogosteje uporablja določanje koncentracije PSA. Ta test zmanjšuje razlike v interpretaciji palpatornega izvida, opravljen je hitreje, za preiskovance je sprejemljivejši in ima do 80-odstotno občutljivost. Njegova pomanjkljivost je, da je premalo specifičen. Pogosti so lažni pozitivni izvidi, saj je koncentracija PSA lahko povečana tudi pri raznih benignih spre- membah v prostati (47). Zato iščejo metode, s katerimi bi izboljšali možnosti odkrivanja raka, kot npr. zaporedno določanje ravnih PSA (pri čemer optimalni intervali niso znani), razmerje med PSA in velikostjo prostate (PSA gostota), določanje starostno specifičnih mejnih vrednosti in razmerja med prostim in celokupnim PSA (47, 48).

Z etične plati pa so najpomembnejši odgovori na vprašanja, ali presejanje zmanjša umrljivost za tem rakom, ali je kakovost življenja po zdravljenju teh bolnikov večja in predvsem, kako razlikovati rake, ki bi zagotovo napredovali, od tistih, ki bi ostali vse življenje prikriti. Takih označevalcev namreč danes ne poznamo. Presejanje je potrjeno učinkovito za rake dojk, materničnega vratu, debelega črevesa in danke. Za raka prostate pa tega do rezultatov random- iziranih študij, ki potekajo (49), ne moremo trditi.

Dosedanje raziskave kažejo, da je ta rak velikokrat prediagnosticiran. Poleg obdukcijskih izvidov tudi spremljanje moških, ki so se kljub odkritemu raku odločili za opazovanje, kaže, da jih večina ne umre zaradi raka prostate. Na Švedskem so npr. spremljali skupino 223 moških, ki so se odločili, da se kljub odkriti bolezni ne bodo zdravili (50); po več kot 12 letih jih je le 10 % umrlo za- radi raka prostate. Predvsem v Veliki Britaniji in Skandinaviji menijo, da loka- liziranega raka ni treba zdraviti, dokler ne začne povzročati težav. Vprašanje pa je, kakšno je zaradi takih odločitev psihološko breme moških. Tudi na področju zdravljenja s presejanjem odkritih rakov tečejo randomizirane klinič- ne študije. Žal bodo njihovi izsledki znani šele v naslednjem tisočletju.



Na kakovost življenja vplivajo tudi posledice zdravljenja. Tako operacija kot radikalno obsevanje lahko povzročita inkontinenco (3-6 %), impotenco (25-40 %), strikure uretre (8-18 %) in poškodbo rektuma (1-3%) (51). Kritiki agresivnejšega zdravljenja zgodnjega raka prostate poudarjajo, da se poročila o zapletih razlikujejo, če o njih poročajo zdravstveni delavci ali bolniki. Od anketirancev, zavarovancev Medicara v ZDA, ki so jim v letih 1988-90 naredili radikalno prostatektomijo, jih je 30-odstotkov navedlo, da bolj ali manj ne morejo zadrževati urina, okrog 60 % pa, da po operaciji nimajo več erekcije (52). Res so operativno tehniko od takrat izboljšali, vendar posledice operacij še vedno niso zanemarljive.

Ekonomske učinkovitosti presejalnega programa zaenkrat ni mogoče oceniti, saj je v vseh matematičnih modelih, ki so jih za te ocene uporabili, preveč neznanj, da bi lahko bili dovolj zanesljivi. Na osnovi poročila delovne skupine ameriškega kongresa (53) pa se v ZDA niso odločili, da bi s stroški presejanja obremenili redni program zavarovalnic.

## **Zaključek**

Na osnovi rezultatov dosedanjih epidemioloških raziskav so nevarnostni dejavniki za raka prostate najzanesljiveje rasa, prehrana in dedna predispozicija. Koliko so povezave drugih dejavnikov vzročne, bo treba še raziskati.

V primarni preventivi zaenkrat lahko svetujemo le osnovna navodila za zdravo življenje, predvsem prehrano z veliko zelenjave, s stročnicami, sojo, polnozrnatim kruhom in sadjem.

Ker vsakdanje izkušnje kažejo, kako težko je spremeniti prehranske navade, so razumljive številne raziskave, s katerimi iščejo kemične snovi, ki bi jih lahko uporabili v kemopreventivi raka. Doslej pa je še vse premalo znanega, da bi lahko utemeljeno svetovali preventivno jemanje tablet z vitaminom E, seleonom, izoflavonoidi in lignani, saj lahko ne dovolj premišljeno poseganje v prehrano poruši naravno potrebno ravnovesje sestavin.

Učinkovitost in smotrnost presejanja bo mogoče objektivno oceniti, ko bodo znani izsledki randomiziranih kliničnih študij. Veliko navdušenje za to presejanje v ZDA primerjajo s prezgodnjim spodbujanjem presejanja za pljučnega raka pred 30 leti (54).

Zaenkrat ni mogoče dati objektivnih, znanstveno utemeljenih priporočil o presejanju. Zato so priporočila raznih strokovnih skupin in agencij v ZDA in Evropi tudi tako različna.

Zdravnik, ki premišlja, ali naj svojemu pacientu, ki nima težav s prostato, svetuje presejalni pregled, se mora zavedati vseh posledic negativnega in pozitivnega izvida. Ob množici nasprotujočih si priporočil raznih strokovnih skupin ostaja odločitev o tem, ali uporabiti ali ne presejalni test pri zdravih, asimptomatskih moških, osebna odgovornost zdravnika in z vsemi prednostmi in možnostmi zapleti seznanjenega moškega.

## Literatura

1. Potosky AL, Miller AB, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 548-52.
2. Morton MS, Griffiths K, Blacklock N. The preventive role of diet in prostatic disease. *British J Urol* 1996; 77: 781-93.
3. Ross PK, Bernstein L, Lobo ra et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-9.
4. Brawley OW, Ford LG, Thompson I, Perlman JA, Kramer BS. 5-alpha-reductase inhibition and prostate cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 177-82.
5. Feigel P, Blumenstein B, Thompson I et al. Design of the prostata cancer prevention trial (PCPT). *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 150-63.
6. Giovanucci E, Rimm EB, Colditz GA et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571-9.1993
7. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzi B, Franceschi S, Boyle P. Dairy products and the risk of prostate cancer. *Oncology* 1991; 48: 406-10.
8. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Frazer GE. Cohort study of diet, lifestyle and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989; 64: 598-604.
9. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovanucci E, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and of risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 281-286.
10. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm TE, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997; 71: 545-51.
11. West DW, Slattery ML, Robinson LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 85-94.
12. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low fat diet. *J Natl CAncer inst* 1995; 87: 1458-62.
13. Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Research* 1987; 47: 2982-5.
14. Hsing AW, McLaughlin JK, Shuman LM et al. Diet, tobacco use and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990; 50: 6836-40.
15. Giovanucci E, Asherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet W. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1767-76.
16. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer in male smokers. *New Engl J Med* 1995; 330: 1029-35.
17. Colditz GA. Selenium and cancer prevention. Promising results indicate further trials required. *JAMA* 1996; 276: 1984-5.
18. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer* 1992; 70: 2861-9.

19. La Vecchia C, De Carli A, Negri E, Parazzini F. Epidemiological aspects of diet and cancer: a summary review of case-control studies from Northern Italy. *Oncology* 1988; 45: 364-70.
20. Griffiths K, Adlercreutz H, Boyle P, Denis, Nicholson RI, Morton MS. Nutrition and cancer. Oxford: ISIS Medical Media, 1996.
21. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW et al. Alcoholism and cancer risk: a population based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 419-25.
22. Tonneson H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K. Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 1994; 69: 327-32.
23. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB et al. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 692-7.
24. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A. Cigarette smoking as a predictor of death from prostate cancer in 348,874 men screened for multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1002-6.
25. Hsing AW, McLaughlin JK, Hrubec Z, Bot WJ, Fraumeni JF Jr. Tobacco use and prostate: 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 437-41.
26. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL, Sidney S. Alcohol consumption, smoking and other risk factors and prostate cancer in large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 66-72.
27. Rodriguez C, Tatham LM, Thun MJ, Calle EE, Heath CW Jr. Smoking and fatal prostate cancer in a large cohort of adult men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 466-75.
28. Andersson SO, Wolk A, Bergstorm HO et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 385-9.
29. Lee I, Paffenbarger RS Jr, Hsieh C. Physical activity and risk of prostatic cancer among college alumni. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 169-79.
30. Morrison H, Savitz D, Semenciw R et al. Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 270-80.
31. Hsing AW, McLaughlin JK, Zheng W, Gao Y, Blot WJ. Occupation, physical activity, and risk of prostate cancer in Shanghai, Peoples Republic of China. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 136-40.
32. Kipling MD, Waterhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1967; i: 730-1.
33. Kazantzis G, Blanks RG, Sullivan KR. Is cadmium a human carcinogen? In: Nordberg GF, Herbert RFM, Alessio L eds. *Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity*. Lyon:IARC, 435-46.(IARC Sci Publ 118).
34. Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans 1993; 58: 119-237.
35. Overall evaluations of carcinogenicity to humans as evaluated in IARC Monographs volumes 1-69. Lyon: IARC, 1996.
36. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumours found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol* 1994; 152: 1721-9.

37. Hammarsten J, Andersson S, Holmen A, Hogstedt B, Peeker R. Does transurethral resection of a clinically benign prostate gland increase the risk of developing clinical prostate cancer. A 10-year follow-up study. *Cancer* 1994; 74: 2347-51.
38. Honda GD, Bernstein L, Rps RK, Greenland S, Gerkins V, Henderson BE. Vasectomy, cigarette smoking and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-age men. *Br J Cancer* 1988; 57: 326-31.
39. Mettlin C, Natarajan N, Huben R. Vasectomy and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1056-61.
40. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1051-5.
41. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascheiro A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US Men. *JAMA* 1993; 269: 878-82.
42. Giovannucci E, Ascheiro A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 873-7.
43. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. *Cancer* 1996; 77: 138-43.
44. Harris EL. Importance of heritable and nonheritable variation in cancer susceptibility: evidence from twin study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 270-1.
45. Denis LJ. Prostate cancer screening and prevention: "Realities and hope". *Urology* 1995; 46:56-61.
46. Wilson JMG, Junger O. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968. (Public Health Paper 34)
47. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333: 1401-6.
48. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Is screening for prostate cancer current gold standard-"No". *Eur J Cancer* 1997; 33: 348-53.
49. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer trial of the National cancer institute. *J Urol* 1994; 152: 1905-9.
50. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol* 1994; 152: 1753-6.
51. Kramer B, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Int Med* 1993; 119: 914-23.
52. Fowler FJ. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy: the National Medicare experience: 1988-1990. *Urology* 1993; 42: 622-9.
53. Barry MJ. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. Part IV: estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology* 1995; 46: 455-61.
54. Collins MM, Barry MJ. Controversies in prostate screening: analogies to the early lung cancer screening debate. *JAMA* 1996; 276: 1976-9.

# RESNICA O SPECIFIČNEM ANTIGENU PROSTATE

Ivan Vrhovec, Pia Ulaga - Čokl

**Ključne besede:** *prostata specifični antigen, rak prostate, rak dojke*

## Povzetek

Prostatični specifični antigen (PSA) je glikoprotein z molekulska maso okrog 34 000 D in pripada skupini serumskih proteinov iz družine kalikreinov. Po letu 1980, ko so ugotovili njegovo povezanost z rakom prostate, se PSA množično uporablja kot tumorski označevalec za spremljanje bolnikov s to boleznijo.

Odkritja med leti 1984 in 1994, da je mogoče PSA določati z imunohistokemijskimi in ultra občutljivimi tehnikami tudi v drugih tkivih, so ovrgla trditve, da je PSA tkivno in spolno specifični označevalec. Vse več je spoznanj, da bi bil PSA v določljivih koncentracijah v tumorskem tkivu dojke lahko tudi dober napovedni dejavnik pri raku dojke.

## Uvod

Prostatični specifični antigen so odkrili v 70-ih letih. Že poročila iz leta 1960 opisujejo proizvodnjo protiteles proti enemu ali več prostatičnim antigenom. Neka študija opisuje antigen, ki so ga opazili v serumu bolnikov z benigno prostatično hipertrofijo (BPH) in rakom prostate. To bi lahko bil PSA. Zaradi pomanjkanja okarakterizacije tega in drugih opaženih potencialnih prostatičnih antigenov niso nobenega od teh raziskovalcev spoznali za odkritelja PSA. Hara iz Japonske je iskal specifični označevalec za spermo in identificiral PSA v semenski plazmi leta 1966. Imenoval ga je g-seminoprotein. Leta 1973 sta Li in Beling identificirala isto molekulo in jo poimenovala Protein E na osnovi njene elektroforezne mobilnosti. Leta 1978 je Sensabaugh bolj popolno okarakteriziral PSA in ga po njegovi velikosti poimenoval Protein p30. Dandanes vemo, da so  $\gamma$ -seminoprotein, Protein E, Protein p30 in PSA ena in ista molekula (1). PSA je prvič opisal pod današnjim imenom Wang s sod. leta 1977 in ga dokončno okarakteriziral leta 1979 (2). Izolirali, očistili in identificirali so ga iz prostatičnega tkiva in semenske plazme. Istočasno in neodvisno je Graves s sod. s pomočjo akrilamidnega gela izoliral in okarakteriziral enako beljakovino v semenski plazmi.

V zadnjih petnajstih letih je bilo objavljenih mnogo člankov o biokemiji PSA, po letu 1980 pa tudi povezanosti PSA z rakom prostate. Tega leta so namreč ugotovili, da je PSA v serumu bolnikov z rakom prostate povišan in od takrat se testi na PSA množično uporabljajo za spremljanje bolnikov s to boleznijo.

## BIOSINTEZA

PSA gen se nahaja na kromosomu 19 in vsebuje 4 introne in 5 eksonov (6 kb). Gen hKLK3, ki kodira PSA, so klonirali in mu določili sekvenco. Ugotovili so, da

ima homologijo z geni, ki kodirajo proteinaze kalikreinske družine. PSA gen zaradi tega pripada človeški glandularni kalikreinski genski družini. Do istega zaključka so prišli na podlagi podobnih aminokislinskih sekvenc predstavnikov kalikreinske družine serinskih proteinaz in PSA. PSA ima 57% sekvenčno indentiteto s kalikreini in 56% z  $\gamma$ -živčnim rastnim faktorjem. Zanimivo je, da so geni vseh treh članov človeške kalikreinske družine (človeški pankreatični/renalni kalikrein, človeški glandularni kalikrein-1 in PSA) locirani na daljšem kraku 19 kromosoma (1,2).

Za PSA so do nedavno mislili, da ga ekskluzivno proizvajajo epitelijske celice, ki obdajajo acine in duktuse prostate. PSA so zaznali v endoplazmatskem retikulumu celic prostatičnega epitelijskega tkiva, v sekretornih žlezah in na luminalni površini. V stebrastih (kolumoidalnih) in kockastih (kuboidalnih) celicah acinov se nahaja v citoplazemskih granulah in veziklih, v grobem endoplazmatskem retikulumu (RER), v vakuolah in izločevalnih granulah ter v lizosomskih gostih telesih. V bazalnih celicah acinov PSA niso zasledili. Celična lokalizacija PSA je enaka pri normalnem, malignem in BPH tkivu. Na podlagi nahajanja molekule so domnevali, da se verjetno sintetizira v RER prostatičnih epitelijskih duktusnih celicah, shranjuje v veziklih in vakuolah ter sprošča v lumen žleze z eksocitozo. PSA se torej sintetizira v epitelijskih celicah žleze prostate in se nato izloči v semensko tekočino (1). Stalna sekvenca Gly-Trp-Gly, ki jo najdemo v večini serinskih proteinaz (140-142 v kimotripsinu), se nahaja na homologni poziciji tudi v PSA (132-134). Za to sekvenco so ugotovili, da leži na začetku avtoliznega loka v kimotripsinu. Menijo, da igra pomembno vlogo v pretvorbi fleksibilne zimogene strukture v fiksno, togo orientacijo v aktivirani proteinazi (3).

Na osnovi cDNA sekvence se zdi, da se PSA sintetizira kot proencim, ki vsebuje aktivacijski peptid, vendar se izloča v semensko tekočino kot aktiven encim. Proencima še niso indentificirali (4).

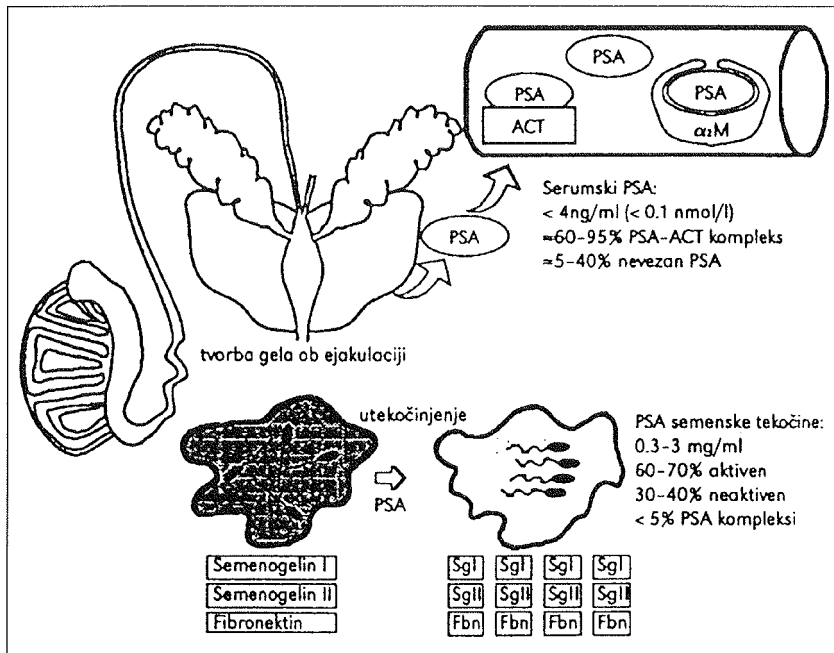
## **FIZIOLOŠKA VLOGA PSA**

Dokazano je, da predvsem PSA povzroča raztopitev gelske strukture človeške sperme. PSA raztopi gel, ki je ujel spermo, tako da proteolizira beljakovine, odgovorne za tvorbo gela. Glavni strukturni beljakovini gela sta semenogelin I in II (Sgl in SgII), fibronektin pa predstavlja manjši del. Utekočinjenje ejakulata je končano v nekaj minutah, takoj po cepitvi Sgl, SgII in fibronektina na manjše, topne fragmente in sprostitev progresivno mobilnih spermatozoev. PSA torej pripomore k aktivaciji mobilnosti sperme. N-terminalni konci fragmentov so v skladu z omejeno kimotripsinu podobno aktivnostjo PSA. Glavni fiziološki substrati za indentifikacijo PSA so beljakovine, ki tvorijo gel. Proizvajajo in izločajo se iz semenskih vezikov (1, 8).

Fiziološka vloga PSA v tkivu in tumorjih neprostatičnega izvora ni znana. Če ima PSA kakšno pomembno biološko vlogo v neprostatičnem tkivu, kot je npr. dojka, je neznano. Razumno bi bilo sklepati, da PSA encimsko deluje na enega ali več substratov in modificira njihovo delovanje v obliki, ki je podobna funkcioniranju drugih proteinaz kalikreinske družine. Te substrate bo treba še indentificirati. Trenutno razpoložljivi podatki o prostatičnem tkivu podpirajo idejo, da je PSA vpleten pri regulaciji rasti tkiv dojke in drugih tkiv. Zdi se, da je PSA ali rastni faktor ali regulator rasti tkiv faktorjev in da ima vlogo v fetalnem

razvoju. Substrata ali substratov za PSA v teh tkivih do sedaj še niso indentificirali. Yu in Diamandis sta ugotovila, da s pomočjo sedanjih tehnik nismo sposobni zaznati encimske aktivnosti PSA pri ultra nizkih koncentracijah ( $< 1 \mu\text{g/L}$ ). Če ne bodo našli mnogo večjih količin PSA v teh neprostatičnih tkivih med nosečnostjo in embriogenezo, lahko dvomimo, da igra proteolitična aktivnost PSA pomembno vlogo pri reguliranju rasti teh tkiv (5, 6, 7).

**Slika 1.** Shematski prikaz moškega reprodukcijskega sistema (8).



V vseh tkivih in tekočinah neprostatičnega izvora, ki so bile pregledane, je prevladujoča oblika PSA nekompleksiran, 33 kDa, prost PSA monomer, ki je encimsko aktivna oblika tega encima. Obstajajo tudi kompleksi s proteinaznimi inhibitorji, vendar v mnogo nižjih koncentracijah (7).

## REGULACIJA ENCIMSKE AKTIVNOSTI PSA

Aktivnost proteolitičnih encimov je v telesu kontrolirana, da bi se preprečili mogoči škodljivi učinki njihovega prekomernega delovanja. Poznamo tri glavne načine kontrole:

- izločanje neaktivnih encimskih prekurzorjev, zimogenov
- proteolitična deaktivacija aktivnih encimov in
- inhibicija encimske aktivnosti z inhibitorji

Pri analiznem delu za klinično uporabo je gotovo najpomembnejša inhibicija encimske aktivnosti encima PSA.

60-70% delež encimsko aktivnega PSA v semenski tekočini lahko delno pripišemo dejstvu, da je nivo inhibitorjev serinskih proteinaz v moškem genitalnem traktu prenizek, da bi zagotovil regulacijo PSA aktivnosti na ekvimolarnem nivoju. To je mogoče ponazoriti z nedavno opisanim PCI, ki je v relativno visokih koncentracijah navzoč v semenski tekočini. PCI je ~57-kDa glikoprotein, ki ima eno verigo in pripada superdružini inhibitorjev ekstracelularnih serinskih proteinaz, med katere spadata tudi  $\alpha_1$ -antitripsin in  $\alpha_1$ -antikimotripsin (ACT). Izvor izločanja PCI v semensko tekočino so predvsem semenski mešički, lahko pa sta tudi prostata in epididimis. V semenski tekočini se približno 40% PCI pojavlja v kompleksu s PSA. Kompleksi med PSA in PCI v semenski plazmi ustrezajo deaktivaciji manj kot 5% encimsko aktivnega PSA. Nezadostnost za regulacijo aktivnostne zmogljivosti PSA na ekvimolarnem nivoju lahko razložimo s koncentracijo PCI v semenski tekočini (~3-4  $\mu\text{mol/L}$ ), ki je manjša od desetine koncentracije encimsko aktivnega PSA (~30  $\mu\text{mol/L}$ ). Zanimivo je, da se kompleksna formacija med PSA in ACT "in vivo" lahko pojavi že v prostati, ker epitelijske celice, ki proizvajajo PSA, proizvajajo tudi ACT. Kljub temu je pričakovana koncentracija PSA v semenski tekočini v obliki kompleksa z ACT mnogo manjša kot koncentracija PSA v kompleksu s PCI, ker domnevajo, da je pogostnost transkripcije ACT v normalni prostati 1% le-te od PSA (8, 9).

Formacijo kompleksa med PSA in dvema glavnima proteinaznima inhibitorjema v serumu  $\alpha_1$ -antikimotripsinom (ACT) in  $\alpha_2$ -makroglobulinom ( $\alpha_2\text{M}$ ) so proučevali "in vitro" in ugotovili, da z obema tvori stabilne komplekse. Zanimivo je, da PSA "in vitro" tvori komplekse z  $\alpha_2\text{M}$  pogosteje kot z ACT, zaradi česar domnevajo, da morda značilna frakcija katalitično aktivnega PSA tvori kompleks z  $\alpha_2\text{M}$ . Rezultat reakcije med PSA in ACT je deaktivacija PSA s tvorbo ~90 kDa kompleksa v molarnem razmerju 1:1 (PSA-ACT) in razcep notranje peptidne vezi za Leu-358 v ACT molekuli. Nastali kompleks z ACT še vedno dopušča PSA, da izpostavlja nekaj antigenskih determinant, ki jih prepoznajo določena PSA protitelesa. V nasprotju s tem pa po tvorbi kompleksa med PSA in  $\alpha_2\text{M}$  "in vitro" ni nezavarovanih PSA epitopov. Vsi PSA epitopi so namreč skriti znotraj  $\alpha_2\text{M}$  molekule, ki obda PSA. Na ta način je ciljni protein zaščiten pred interakcijami s proteinskimi substrati visokih molekulskih mas (protitelesa proti PSA), aktivnost PSA pa še vedno lahko zaznamo ob uporabi nizko-molekularnih sintetičnih substratov. Zaradi inkapsulacije PSA in popolnega prekritja PSA epitopov je pomembnost tega kompleksa "in vivo" nejasna (5).

## BIOLOŠKA IN ANALITSKA STABILNOST PSA

Biološka stabilnost (1). Intra-individualna spremenljivost PSA je približno 6.2% v obdobju 3 dni in ne kaže vsakodnevnih spremenljivosti. Opazili so, da pri hospitaliziranih bolnikih pade PSA koncentracija za 18 - 50 % v 24 urah po prihodu. Mogoč vzrok je ležeč položaj bolnikov.

Znano je, da povprečna vrednost PSA pri moških narašča z leti. Babaian s sod. je ugotovil, da ima 10.7% moških mlajših od 60 let, in 40 % moških starejših od 60 let, vrednosti PSA nad 4  $\mu\text{g/L}$ . Haare in Alexander sta objavila, da



ima PSA vrednosti nad 4.2  $\mu\text{g/L}$  3 % moških med 40 -49 letom starosti, 9.7 % moških med 50 - 59 letom starosti, 10.5 % moških med 60 - 69 letom starosti in 15.3 % moških med 70 - 86 letom starosti.

PSA kaže tudi etnično spremenljivost. Kuriyama s sod. je določil zgornjo normalno mejo za Japonce (1.2  $\mu\text{g/L}$ , n =158) in Američane (2.5  $\mu\text{g/L}$ , n = 68). Martin s sod. pa je ugotovil, da se tudi v normalnem tkivu koncentracija PSA na volumen prostate razlikuje v različnih etničnih skupinah.

Analitska stabilnost (1). Stabilnost PSA "in vitro" je še vedno predmet razprave. Ugotovljeno je bilo, da je PSA v serumu stabilen 24 - 48 ur, če je shranjen na sobni temperaturi brez regulacije pH. Celo po 4 dneh na sobni temperaturi je bil izkoristek 96 %. Pri 4 °C je PSA stabilen 14 dni, če pa je zmrznjen pri - 20 °C, je stabilen od 6 mesecev do 12 let.

Simm in Gleeson svarita, da lahko več kot eno zamrzovanje in odmrzovanje povzroči napačno določitev dejanske koncentracije PSA (višjo ali nižjo). Nasprotno pa trdi van Dieijen-Visser s sod. (10), da niso zaznali vpliva zamrzovanja in odmrzovanja na določitev PSA.

## **TKIVNA SPECIFIČNOST PSA**

Od odkritja pred več kot desetimi leti so PSA imeli za semensko specifičen, tkivno specifičen in spolno specifičen označevalec. Zaradi navidezne specifičnosti so ga intezivno preučevali in dokazali, da je odličen antigenski označevalec za različne klinične in sodne potrebe. Logično je namreč, da bolj kot je označevalec tkivno specifičen, bolj je tudi občutljiv za zaznavanje rastočega tumorja (1,5).

PSA ni specifičen za raka, ker ga najdemo v normalnem, hiperplastičnem in malignem prostatičnem tkivu ter v metastatičnih prostatičnih karcinomih. Ločevanje BPH od raka prostate je velik izziv (1).

V zadnjih nekaj letih so številna poročila nasprotovala absolutni tkivni specifičnosti PSA. Odkritje leta 1984, da lahko PSA določamo z imunohistokemijskimi metodami v ženskih periuretralnih žlezah, je spodbilo predstavo, da je PSA absolutno specifičen za prostato, spermo in spol. Z uporabo podobnih metod so kasneje odkrili PSA tudi v drugih tkivih, kar nadalje spodbija absolutno tkivno in spolno specifičnost PSA. Papotti s sod. je leta 1989 dognal, da so nekateri karcinomi apokrinih žlez znojnic in nekateri redki apokrini karcinomi dojke pozitivni na PSA, če uporabimo poliklonska protitelesa v imunohistokemiji. Nobeden od teh tumorjev ni bil pozitiven na PSA, če so uporabili monoklonska protitelesa, zato so zaključili, da so bili pozitivni rezultati posledica navzkrižnega reagiranja poliklonskih protiteles. Pummer s sod. je pisal o povišanih nivojih imunoreaktivnega PSA v serumu žensk s karcinomom renalnih celic (1992), toda tudi to najdbo so razložili kot posledico uporabe poliklonskih protiteles v imunoanalizi, ker ob uporabi metode z monoklonskimi protitelesi niso dobili takšnih interferenc. Nedavno (1992) sta McLachlin in Srigley opisala dva primera zrelega cističnega teratoma jajčnikov, ki sta vsebovala tkivo, pozitivno na PSA. PSA so določili tudi v analnih (1990) in periuretralnih (1992) moških žlezah. Z zasleditvijo PSA v urinu moških, ki so prestali cistoprostatektomijo, so odkrili, da je moška uretra dodaten, majhen, a merljiv vir

PSA (1993). Pred kratkim (1993) je Van Krieken predstavil dokaze o redki produkciji PSA v neoplazmah žleze slinavke (5,7).

Težko se je bilo sprizniti z dejstvom, da PSA ni absolutno tkivno specifičen in če se je le dalo, so rezultate, ki so spodbijali tkivno specifičnost, razložili kako drugače. V letu 1994 in v začetku naslednjega leta pa so si poročila o nenavadnih in zanimivih odkritjih kar sledila. Pionirsko delo na tem področju sta gotovo opravila Yu in Diamandis. Še vedno domnevno tkivno specifičen antigen PSA sta v ločenih študijah našla v zelo nizkih koncentracijah v 30% citosolov tumorjev dojke in v manjšem odstotku v drugih tumorjih, v številni pljučne, črevesne, jajčne, jetrne, ledvične, adrenalne in parotidne (obušesne). Dokazala sta ga tudi v normalni dojki, človeškem mleku, cistični tekočini dojk in v amnijski tekočini. V vseh teh študijah sta uporabljala visoko občutljivo kemiluminescentno metodo (11). Normalna ženska dojka lahko proizvaja velike količine PSA pri ženskah, ki dobivajo progestin vsebujočo oralno kontracepcijo. Tudi po porodu proizvajajo normalne dojke PSA in ga izločajo v veikiin koiciinān v mlieko doječīn žensk. V amnijski tekočini kot tudi v serumu nosečih žensk koncentracije PSA naraščajo z nosečnostjo od 11 do 21 tedna in po tem izginejo ali počasi padajo. Nedavno so opazili povezavo med fetusi z različnimi prirojenimi abnormalnostmi in abnormalnimi PSA koncentracijami v amnijski tekočini. Clements in Mukhtar, ki sta dokazala (1994), da je PSA prisoten v normalnem endometrijskem tkivu, se ukvarjata z idejo, da ima PSA vlogo lokalnega regulatorja maternične funkcije, toda substrat za to delovanje je trenutno še neznan (6,12,13,14).

Vsi ti podatki kažejo na to, da lahko določeni tumorji in tkiva, drugačna od prostate, proizvajajo nizke koncentracije PSA. Treba je priznati, da PSA ne moremo več imeti za absolutno tkivno specifičen označevalec.

Trenutno je tudi veliko vprašanje, če te majhne količine PSA neprostatičnega izvora interferirajo s klinično uporabnostjo PSA pri ugotavljanju in spremljanju raka prostate. Študije, ki so bile narejene na tem področju, kažejo, da ti zelo nizki neprostatični viri serumskega PSA ne ovirajo doseganje uporabe PSA. Koncentracije PSA neprostatičnega izvora, določene z ultraobčutljivo metodo pri bolnikih po radikalni cistoprostatektomiji, so bile namreč  $< 0.1 \mu\text{g/L}$ . Te vrednosti so zanemarljive pri odkrivanju rezidualnega raka prostate v ekstremno zgodnjem stadiju (5).

V serumu zdravih moških so vrednosti PSA pod  $4 \mu\text{g/L}$ . Prostatični epitelij v žleznih duktusih izloča PSA in učinkovito preprečuje uhajanje proteinaze v krvotok. Vseeno pa manjše količine PSA vstopajo v krvotok in razmerje med koncentracijo PSA v semenski plazmi ( $0.5 - 3 \text{ g/L}$ ) ter koncentracijo PSA v serumu ( $< 4 \mu\text{g/L}$ ) je približno 106 (8).

Serumski PSA je prisoten v dveh molekulskih oblikah: kot prosti PSA z molekulsko maso  $\approx 33 \text{ kDa}$  in kot PSA, vezan na proteinazne inhibitorje, predvsem na ACT z molekulsko maso  $\approx 100 \text{ kDa}$  in  $\alpha_2\text{M}$  z molekulsko maso  $\approx 800 \text{ kDa}$ . PSA-ACT kompleks prevladuje v serumu (70 - 95%), čeprav je tvorba kompleksa "in vitro" med čistimi beljakovinami počasna, preostali del pa je v prosti obliki (4, 7, 9). Lahko rečemo, da je razmerje med PSA in PSA-ACT v serumu približno 1 : 4, čeprav nekateri strokovnjaki trdijo, da je 90 % PSA v

kompleksu z ACT, preostalih 10 % pa predstavlja prosti PSA (8). Na osnovi tega razmerja domnevajo, da aktivna oblika PSA izgine iz duktusov, ker je za tvorbo PSA-ACT kompleksa, pretežno detektiranega v krvotoku, potrebna aktivna proteinaza. Ni podrobnih podatkov o tem, ali je prosta oblika PSA v serumu zimogen ali je notranje cepljena, in na ta način deaktivirana oblika zrelega PSA, ali je to encimsko aktivni PSA, ki še ni tvoril kompleksov. Mogoče je, da prosti PSA predstavlja vse tri oblike, je pa malo verjetno. Če je PSA, splavljen v krvotok, aktiven, lahko pričakujemo, da bo tvoril komplekse z ACT in  $\alpha_2M$ , ki deaktivirajo katalitično aktivnost PSA. Ker oba ACT in  $\alpha_2M$  v serumu obstajata v 104 - 105- kratnem molarnem presežku v primerjavi s PSA, je torej malo verjetno, da je prosta oblika PSA v serumu encimsko aktivna.

V človeški semenski tekočini ga najdemo v visoki koncentraciji (0.5 - 3 g/L). Je ena od treh najbolj pogostih iz prostate izločenih beljakovin. Dve tretjini PSA je encimsko aktivnega in sposobnega tvoriti komplekse s proteinaznimi inhibitorji, preostalih 30 - 40 % PSA pa je neaktivnega zaradi notranjih cepitev. Pojavlja se predvsem v prosti obliki, nekaj odstotkov (1 -2 %) pa ga je v kompleksih s proteinaznimi inhibitorji (PCI, ACT ali  $\alpha_2M$ ) (4, 8).

Ker ženske nimajo prostate, so mnogo let domnevali, da ženske ne proizvajajo PSA v nobenem tkivu in da PSA ni prisoten v ženskem krvotoku. Tako tudi ni bilo posebnega razloga, da bi pri ženskah merili PSA ali pričakovali, da ga bodo pri njih določili. V mnogih študijah, povezanih s PSA, so prav zaradi prepričanja, da so koncentracije PSA pri ženskah nedoločljivo nizke, vključevali ženske kot referenčno populacijo. Nekateri znanstveniki so na ta način zaznali določljive vrednosti PSA pri ženskah. Chan s sod. (15) je dobil pri treh zdravih ženskah nepričakovano visoke koncentracije PSA, vendar jih je pripisal nespecifični vezavi v RIA. Tudi Rock s sod. (16) je pri 2 ženskah od 91 izmeril koncentraciji, ki sta presegali 0.1  $\mu\text{g/L}$ , vendar je tudi on zaključil, da gre za za napako, zaradi ročno izdelanih rezultatov.

Zanimivo je, da imajo ženske žlezo, ekvivalentno prostati. Te parauretralne duktuse in žlezo je prvič opisal Graaf že leta 1672, ponovno pa jih je odkril Skene leta 1880 in jih danes poznamo kot Skenejevo žlezo. Le-ta kaže precejšnjo individualno spremenljivost. Pri nekaterih ženskah je dobro razvita in vsebuje visoko aktivnost kisle fosfataze (PAP), pri drugih pa ne (1).

PSA so imunohistokemijsko lokalizirali prav v ženski periuretralni žlezi. Ta najdba je navedla Wernert-a in sod. k predlogu, da naj bo "ženska prostata" periuretralna žleza, ker jih je 67 % pozitivnih na PSA in imajo histološki videz podoben prostati pred puberteto. Z novo razvito, zelo občutljivo metodo za PSA (11) so ugotovili, da imajo nekatere ženske merljive vrednosti serumskega PSA. Tkivni izvor tega PSA še vedno ni znan. Diamandis s sod. trdi, da ženski serumski PSA izvira iz dojk. Pri preučevanju 1061 serumov zdravih in hospitaliziranih žensk je dokazal, da ima 1.5% žensk serumske PSA vrednosti enake 0.01  $\mu\text{g/L}$  ali višje. Ugotovil je, da so ti PSA pozitivni vzorci povezani z ženskami nad 50 letom starosti. Logično je sklepal, da steroidni hormoni (androgeni, progestini ali glukokortikoidi) stimulirajo tarčni organ (žensko dojko, periuretralno žlezo ali neznan organ) za proizvodnjo in izplavljenje PSA v krvotok (7).

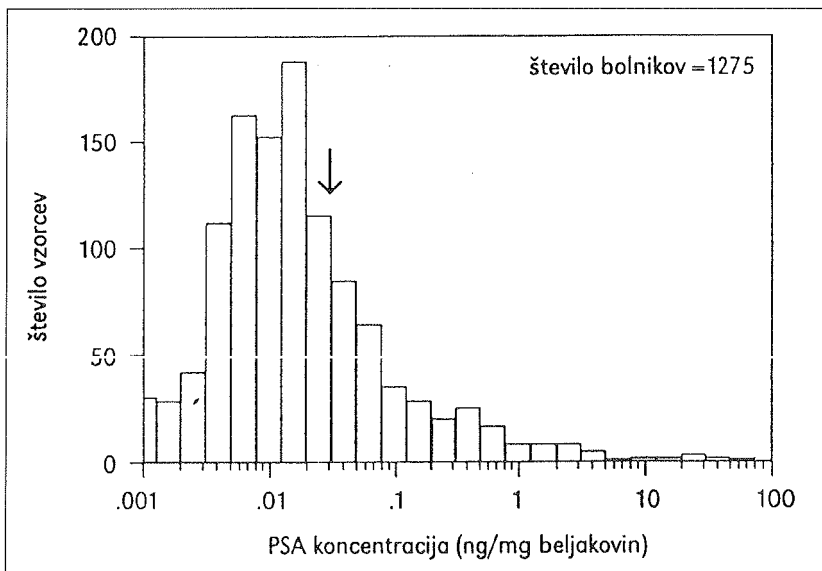
Testiranje mladih zdravih žensk iz različnih etničnih skupin je pokazalo, da tudi pri ženskah koncentracija PSA etnično variira. Pri belkah in črnkah so se PSA vrednosti gibale med 0.0 in 0.36  $\mu\text{g/L}$ , pri špankah pa med 0.0 in 2.2  $\mu\text{g/L}$  (1).

## RAK DOJKE IN PSA

Z uporabo ultraobčutljive imunske metode za PSA je Diamandis s sod. ugotovil, da je PSA zelo pogost v ženskih citosolnih ekstraktih tumorjev dojke. Pri "cutoff" nivoju 0.015 ng PSA/mg beljakovin je bilo 50% tumorjev dojke pozitivnih na PSA, pri "cutoff" nivoju 0.030 ng/mg beljakovin pa jih je bilo pozitivnih 30%. Nekateri tumorji dojke so vsebovali celo več kot 50 ng/mg beljakovin (slika 2). Molekulska masa PSA v ženskih tumorjih dojke je identična molekularni masi semenskega PSA in prostega serumskega PSA (č33 kDa). Ta oblika PSA je domnevno encimsko aktivna, toda aktivnosti niso testirali v ekstraktih tumorjev dojke.

**Slika 2.** Porazdelitev koncentracij PSA v 1275 tumorjih dojke (7).

S puščico je označena koncentracija PSA, ki predstavlja ločnico med PSA pozitivnimi in PSA negativnimi tumorji (0.03 ng/mg beljakovin).



Preučevanje povezav med koncentracijami PSA in koncentracijami progesteronskih in estrogenskih receptorjev pri ženskem raku dojke je jasno pokazalo, da je PSA povezan s prisotnostjo progesteronskih, ne pa estrogenskih receptorjev. Predmenopavzne ženske ali ženske v zgodnjem stadiju bolezni so pogosteje PSA pozitivne kot pomenopavzne ženske ali ženske v poznem stadiju bolezni. Preživetvene analize so pokazale, da bolnice s tumorjem dojke, ki proizvaja PSA, živijo dlje in imajo manj pogosto ponovitev bolezni kot bolnice

s tumorji, ki ne proizvajajo PSA. V primeru raka dojke bi bil lahko PSA ugoden prognostični indikator. Tkivna koncentracija PSA bi lahko imela napovedovalne lastnosti pri določanju prognoze raka, podobno kot jo imajo estrogeni in progesteronski receptorji pri tej bolezni.

Ugotovitve Diamandisove skupine o obstajanju PSA v dojkinih, črevesnih, jajčnih, obušesnih, jetrnih, ledvičnih in pljučnih tumorjih, stimuliranih normalnih dojkah, amnijski tekočini in mleku dojke ter podatki ostalih raziskovalcev napeljujejo na to, da PSA ne moremo več obravnavati kot specifičen prostatični označevalec in fiziološko molekulo, ki je povezana le z utekočinjenjem sperme. Namesto tega bi morali reči, da je PSA molekula, ki jo lahko pod pogoji steroidne hormonske stimulacije proizvajajo celice, ki vsebujejo steroidne hormonske receptorje. Z novimi ugotovitvami, da je PSA mogoče rasti faktor ali citokin ali regulator rasti faktorjev, utegne biti biološka vloga PSA v normalnem tkivu, tumorjih in med nosečnostjo mnogo bolj kompleksna, kot so mislili (7).

## METODE ZA KVANTITATIVNO DOLOČANJE PSA

Za merjenje PSA so razvili različne imunske tehnike. Pri imunskih tehnikah na splošno merimo imunskoreaktivne molekule, imunska reaktivnost pa je v večini primerov identična z iskano biološko aktivnostjo molekul. Osnova vsem imunskim metodam je reakcija med antigenom (Ag) in protitelesom (Ab).

Razlike med metodami so v uporabljenem protitelesu (monoklonsko, poliklonsko, njihov izvor), v številu protiteles (eden, dva ali trije), v zaznamovalcu (izotop, encim,...), v tem, kaj zaznamujemo (protitelo ali antigen) in v načinu merjenja nastalega kompleksa, ki je seveda določen z izbranim indikatorjem.

Sedanji komercialni imunski testi za PSA merijo le prosti PSA in PSA-ACT kompleks. Količina PSA v kompleksu z  $\alpha_2$ M ni znana, ker inkapsulacija PSA v  $\alpha_2$ M molekuli preprečuje imunodetekcijo PSA. PSA- $\alpha_2$ M kompleksa protitelesa proti PSA ne prepoznavajo. Če ustvarimo denaturacijske pogoje za razvitje PSA- $\alpha_2$ M kompleksa z natrijevim dodecilsulfatom (SDS), lahko ta kompleks odkrijemo v serumu z "immunoblotting". Poleg omenjenih oblik lahko določimo tudi manjše količine PSA v kompleksu z drugimi proteinaznimi inhibitorji kot sta  $\alpha_1$ -antitripsin in inhibitor inter-a-tripsina, vendar te koncentracije ne predstavljajo pomembnega prispevka h koncentraciji imunodetektiranega PSA (4, 6, 8, 9, 11).

Velika težava v analitiki PSA je pomanjkanje univerzalnih sprejemljivih standardnih preparatov. Glavni namen standardizacije immunoanaliz je, da so standardi podobni analitu, ki ga določamo, kolikor je le mogoče. Zaradi odsotnosti skupnega standarda in heterogenosti PSA v serumu se standardizacije trenutno razpoložljivih PSA metod znatno razlikujejo. Za immunoanalize splošno velja, da je ugodno, da uporabljamo človeški serum kot matriks za standarde, toda PSA metode so izjema. Če so standardi narejeni tako, da je čisti PSA dodan človeškemu serumu, večina intaktnih PSA molekul tvori komplekse z  $\alpha_2$ M in manjši del z ACT. Ker je kompleks z  $\alpha_2$ M nemerljiv, pride do izgube imunoreaktivnosti PSA in določene koncentracije standardov so previsoke. S tem fenomenom lahko razložimo visoke vrednosti, dobljene z nekaterimi metoda-

mi. Da bi preprečili tvorbo kompleksa z  $\alpha_2M$ , je koristno pripraviti standarde za določanje PSA v umetnih, na beljakovinah temelječih pufrih. Veljavni standardi komercialnih referenčnih kompletov temeljijo na človeškem serumu ali sintetičnih matriksih z govejim serumskim albuminom (BSA), ki vsebuje PSA iz človeške semenske plazme. Potemtakem so podfrakcije PSA v standardih drugačne od tistih v serumu, kar lahko vodi do različnih rezultatov zaradi že omenjenega razloga (monoklonska in/ali poliklonska protitelesa prepoznajo različne podfrakcije PSA z različno afiniteto).

Eden od načinov za minimalizacijo tega problema, ki ga že uporabljajo, je, da različne analizne metode prilagodimo in umerimo na eno samo metodo. Navadno so standardi novih metod tako umerjeni, da se ujemajo z reagenčnim kompletom Hybritech Tandem-R, ki se vsesplošno uporablja in je odobren od FDA. Pri tej metodi so standardi preparirani v serumu, v katerem je  $\alpha_2M$  inaktiviran, torej PSA tvori komplekse le z ACT. Ker ta metoda meri PSA in PSA-ACT precej enako, se zdi, da meri vsoto PSA in PSA-ACT precej točno, če upoštevamo le koncentracijo PSA. Seveda so koncentracije PSA oziroma rezultati, dobljeni s temi metodami, v zelo dobri korelaciji z rezultati metode Hybritech Tandem-R. Dobra korelacija med metodami pa še ne pomeni, da smo merili enake oblike PSA (17).

Prav dejstvo, da dajo različne tehnike določanja PSA pogosto zelo različne rezultate zaradi detekcije različnih oblik PSA, je pripeljalo raziskovalce do zaključka, da je posamezna oblika PSA lahko povezana z določeno vrsto bolezni.

Mnogi avtorji so se trudili, da bi z upoštevanjem več parametrov in PSA izračunali razmerje, ki bi lahko dovolj zanesljivo razlikovalo maligno od benigne oblike bolezni prostate (18,19,20).

Za klinično uporabo bo zelo uporabna ugotovitev, da je v področju zmerne povečanja celokupnega PSA med 4 in 10  $\mu\text{g/L}$  mogoče ločiti med BPH in karcinomom prostate z določitvijo deleža proste frakcije PSA. V ta namen so že razvili protitelesa, ki zaznajo v vzorcu seruma samo prosto obliko PSA. S tem se bosta zanesljivost in uporabnost določitve različnih oblik prostate specifičnega antigena še povečali.

## Literatura

1. Armbruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993; 39: 181-195.
2. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.
3. Watt KWK, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3166-3170.
4. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM. Standardization of PSA determinations. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 45-51.

5. Graves HCB. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen: a steroid hormone-dependent phenomenon? EDITORIAL. *Clin Chem* 1995; 41: 7-9.
6. Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995; 41: 54-58.
7. Diamandis EP. New diagnostic applications and physiological functions of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 105-112.
8. Malm J, Lilja H. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 15-22.
9. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 681-686.
10. Van Dieijen-Visser MP, Delaere KPJ, Gijzen AHJ, Brumbacher PJ. A comparative study on the diagnostic value of prostatic acid phosphatase (PAP) and prostate specific antigen (PSA) in patients with carcinoma of the prostate gland. *Clin Chem Acta* 1988; 174: 131-140.
11. Yu H, Diamandis EP. Ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay of prostate specific antigen in serum and preliminary clinical studies. *Clin Chem* 1993; 39: 2108-2114.
12. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 301-310.
13. Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 204-210.
14. Yu H, Diamandis EP, Monne M, Croce CM. Oral contraceptive-induced expression of prostate specific antigen in the female breast. *J Biol Chem* 1995; 270: 6615-6618.
15. Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE, Rock RC, Walsh PC. Prostate specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987; 33: 1916-1920.
16. Rock RC, Chan DW, Bruzek D, Waldron C, Oesterling J, Walsh P. Evaluation of a monoclonal immunoradiometric assay for prostate specific antigen. *Clin Chem* 1987; 33: 2257-2261.
17. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM. Standardization of PSA determinations. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 45-51.
18. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 1994; 25: 281-287.
19. Wolff JM, Scholz A, Boeckmann W, Jakse G. Differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer employing prostatic specific antigen density. *Eur Urol* 1994; 25: 295-298.
20. Akdas A, Dillioglugil O, Cevik I, Ilker Y. Impact of prostate specific antigen density in benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Eur Urol* 1994; 25: 299-303.

# DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI RAKU PROSTATE

*Boris Sedmak*

## **Izveleček**

Opisani so najpomembnejši diagnostični postopki pri raku prostate. Digitorektalni pregled je še vedno najenostavnejši diagnostični postopek. Opravljen bi moral biti pri vseh moških starejših od 50 let, kot obvezni del splošnega kliničnega pregleda. Prikazan je pomen prostatičnega specifičnega antigena (PSA). PSA omogoča zgodnjo detekcijo raka prostate, tudi če ni drugih znakov in simptomov bolezni. To je pomembno, ker je rak prostate potencialno ozdravljiv le takrat, ko je bolezen omejena na žlezo.

Ultrazvočna preiskava prostate nam omogoča slikovni prikaz prostate in biopsijo prostate za dokončno diagnozo. Drugi diagnostični postopki so pri zgodnji diagnostiki manj pomembni. Pomembni so za zamejevanje bolezni.

## **Uvod**

Incidenca raka prostate v Sloveniji in v svetu narašča (1). V Sloveniji je ena najpogostejših malignih bolezni pri moških, v ZDA pa je na prvem mestu.

Zgodnja diagnostika raka prostate je pomembna, ker le kirurško zdravljenje raka prostate omejenem na žlezo, daje možnost ozdravitve.

Najpomembnejše metode za zgodnjo detekcijo raka prostate so digitorektalni pregled, določanje koncentracije prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v serumu in transrektalna ultrazvočna preiskava prostate. Za dokončno diagnozo je vedno potrebna biopsija prostate. Uretrocistoskopija, ekskretorna urografija, računalniška tomografija, magnetna resonanca, določanje kisle fosfataze, scintigrafija skeleta, slikanje skeleta so pomembne preiskave pri zamejevanju bolezni.

## **Diagnostika raka prostate**

### **Bolezenska znamenja in znaki**

V začetnem stadiju je bolnik lahko brez težav. V primeru zapore seča so težave podobne kot pri benigni hiperplaziji prostate. Z napredovanjem obstrukcije nastopi akutna ali kronična zapora seča. V primeru zapore seča je potrebno bolnika kateterizirati, če pa to ni možno, je potrebna suprabubična punkcija mehurja. Bolnik ima lahko simptome uremije. Zaradi zasevkov ima bolnik bolečine v kosteh, anemijo in limfedem. Hematurija je redkejša. V primeru patološkega zloma hrbtenice lahko nastopi paraplegija.

### **Digitorektalni pregled prostate**

Digitorektalni pregled prostate je še vedno najpreprostejši diagnostični poseg za odkrivanje raka prostate. Tipljemo lahko zatrdlino v prostati, asimetrijo pro-

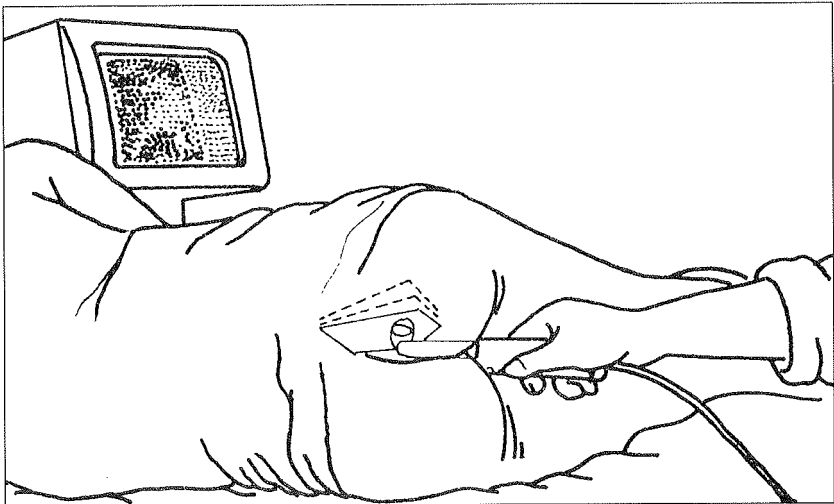


state ali pa je prostata v celoti trša in neravna. Poglavitna pomanjkljivost transrektalnega pregleda je njegova razmeroma slaba občutljivost pri rakah nizkega stadija (2). Pozitivna napovedna vrednost digitorektalnega pregleda je med 2 in 83%, odvisno od stadija palpiranega raka (3).

Ker incidenca raka prostate po 50. letu starosti strmo raste, bi moral biti transrektalni palpatorni pregled prostate obvezni del splošnega kliničnega pregleda.

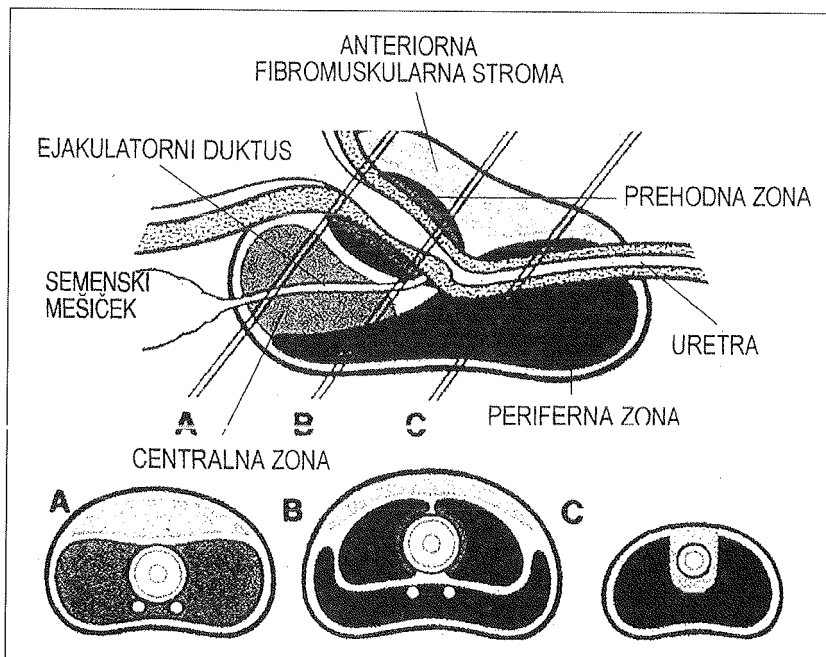
### **Transrektalna ultrazvočna preiskava prostate**

Razvoj tehnike je omogočil izdelavo ultrazvočnih aparatov in sond z dobro ločljivostjo in so priročne za uporabo. Sodobne multiplanske sektorske sonde omogočajo transrektalni pregled prostate v več ravninah, zelo olajšajo biopsijo prostate in omogočajo meritve volumna prostate, kar je pomembno pri diagnostiki in zdravljenju bolezni prostate (slika 1).



Transrektalna ultrazvočna preiskava prostate pokaže ultrazvočno morfologijo prostate in spremembe v transoničnosti. Omogoča odkrivanje raka prostate (4), ocenjevanje razširjenosti (5) in sledenje uspešnosti zdravljenja (6). Največjo vrednost ima pri transrektalni ultrazvočno vodeni biopsiji prostate pri sumu na rak. Mnenja o njeni uspešnosti pri odkrivanju, zamejevanju in sledenju raka prostate so deljena.

Poznavanje normalne anatomije prostate je zelo pomembno za razumevanje patologije žleze, ki jo pregledujemo z ultrazvokom. Anatomijo normalne prostate je opisal McNeal. Ločimo periferno, centralno in prehodno žlezno zono in anteriorno fibromuskularno stromo (slika 2). Neposredna uporaba teh ugotovitev je nekoliko omejena, ker nekaterih anatomskih ugotovitev ni mogoče naravnost prenesti v ultrazvočno sliko prostate (7). Raki prostate so v 60% hipoehogeni. Rak prostate, ki je izo ali hiperehogen, je težko odkriti. Rak



prostate je mogoče odkriti s transrektalno ultrazvočno preiskavo le v periferni zoni in zelo nezanesljivo v prehodni zoni, ki je sama slabo ehogena (4). 80% hipoehogenih področij v periferni zoni je benignih (normalno tkivo, benigna hiperplazija prostate, prostatitis, infarkt prostate, mišično tkivo).

V 70% rak prostate vznikne v periferni zoni, v 60% pa se prikaže kot hipoehogeno področje, večinoma nepravilne oblike blizu prostatične kapsule.

Transrektalna ultrazvočna preiskava prostate nam omogoča tudi meritev volumna prostate.

### **Prostatični specifični antigen (PSA)**

Specifični prostatični antigen je v semenski tekočini odkril Hara s sodelavci leta 1970. Imenoval ga je gama seminoprotein (8). Leta 1979 je Wang s sodelavci izoliral antigen iz prostatičnega tkiva. Osamil ga je iz normalnega prostatičnega tkiva, tkiva benigne hiperplastične prostate in iz rakavega tkiva prostate. V drugem človeškem tkivu ga niso odkrili (9). Antigen je specifičen za prostato in različen od kisle fosfataze. Ker so ugotovili, da je specifičen za prostatično tkivo, so ga imenovali prostatični specifični antigen. Wang s sodelavci je odkril, da je PSA v serumu istoveten s PSA, osamljenim iz prostatičnega tkiva. Še vedno ni pojasnjeno ali je PSA enovita molekula ali pa se pojavlja v različnih oblikah. Verjetno ni enovita molekula z notnimi biokemičnimi lastnostmi. PSA je veljal za viskocspecifični encim, ki nastaja predvsem v celicah epitelijske prostatične žleze (9), vendar je Diamandis leta 1994 ugotovil v 29% PSA encimu

podoben encim pri raku dojke (10). Molekula PSA je serinska proteaza z molekularno težo 32.000 - 34.000 daltonov, odvisno od načina meritve. Vsebuje 237 aminokislin in 8% ogljikovih hidratov. V semenski tekočini je v aktivni obliki in cepi seminogelin I in II, ki je izdelek semenskih mešičkov in tako utekočinja semensko tekočino. V serumu je večinoma v neaktivni obliki, vezan na serumske beljakovine alfa-2-makroglobulin in na alfa-1-antihimotripsin, ki sta poglavitna inhibitorja serinskih proteaz v krvi. Oba kompleksa sta stabilna, vendar alfa-2-makroglobulin popolnoma veže PSA, tako da ga ni več možno določiti v serumu, medtem ko kompleks PSA-alfa-1-antihimotripsin lahko določimo. Določen odstotek PSA v serumu je nevezan in tudi ta je verjetno v neaktivni obliki. Ugotavljajo, da je odstotek vezane oblike PSA večji pri raku prostate, kot pri benigni hiperplaziji.

### **Dejavniki, ki vplivajo na koncentracijo PSA v serumu**

PSA ima razmeroma dolgo razpolovno dobo  $2,2 \pm 0,8$  dni (Stamey), oziroma  $3,2 \pm 0,1$  dni (Oesterling) (11, 12), tako da doseže po radikalni prostatektomiji novo bazalno vrednost šele po dveh do treh tednih. Dnevnega nihanja vrednosti PSA niso opazili (13). Ejakulacija ne spremeni koncentracije PSA. Na koncentracijo PSA v serumu vplivajo vsi večji diagnostični posegi, še posebej biopsija prostate in operacije na prostati (13). Digitorektalni pregled in transrektalna ultrazvočna preiskava prostate imata manjši vpliv na spremembo koncentracije PSA v serumu, vendar kljub temu priporočajo odvzem krvi za določanje PSA teden dni po pregledu (14). Na vrednost PSA vpliva tudi prostatitis. Nekatera zdravila vplivajo na koncentracijo PSA v serumu. Ugotovljeno je bilo, da finasterid po dolgotrajnem jemanju v odmerku 5mg dnevno zmanjša koncentracijo PSA v serumu za 50% (15). Prav tako vpliva na koncentracijo PSA v serumu hormonsko zdravljenje pri raku prostate.

### **PSA pri presejanju in pri zgodnjem odkritju raka prostate**

Obsežne presejalne študije raka prostate so pokazale, da pri zgodnjem odkrivanju raka prostate, določanje PSA skoraj podvoji možnost odkrivanja raka prostate v primerjavi s samo digitorektalno preiskavo (16). PSA ni izdelek rakavega tkiva, temveč žleznihih celic prostate, rakavih in nerakavih, zato je normalno vrednost težko določiti (17). Ugotovljeno je bilo precejšnje prekrivanje vrednosti serumskega PSA pri moških z rakom in benigno hiperplazijo prostate, še posebno pri nizkih stadijih raka prostate. Z zvečanjem mejne vrednosti zvečamo specifičnost in zmanjšamo občutljivost in nasprotno. Kljub temu večina avtorjev in proizvajalcev monoklonskih PSA testov ima vrednost, manjšo od 4 ng/ml v serumu za normalno. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da enota rakavega tkiva prostate bolj zviša koncentracijo PSA v serumu kot enota nerakavega tkiva (18). Zaradi precejšnega prekrivanja vrednosti serumskega PSA pri moških z benigno hiperplazijo in rakom prostate, še posebej pri nizkih stadijih in posledično razmeroma majhno občutljivostjo in specifičnostjo PSA testa, so bile predlagane metode, ki bi te pomanjkljivosti zmanjšale:

PSAD (PSA density ali gostota PSA), ki jo izračunamo tako, da vrednost PSA delimo z volumnom prostate;

PSA hitrost, kjer ugotavljamo časovne spremembe koncentracije PSA v serumu;

PSA, prilagojen starosti bolniku, kjer s starostjo mejne vrednosti PSA večamo; ugotavljanje odstotka proste ali vezane oblike PSA; z uporabo PSA in transrektalne ultrazvočno vodene biopsije prostate, se je skoraj podvojila možnost odkrivanja raka prostate v zgodnjih stadijih.

### **PSA in ugotavljanje razširjenosti raka prostate**

Pravilna ugotovitev stadija raka prostate je izrednega pomena, ker je potencialno ozdravljiv le rak, omejen na prostato (19). Koncentracija PSA v serumu je sorazmerna s kliničnim stadijem, volumnom tumorja in patološkim stadijem, vendar sam PSA ni dovolj specifičen, da bi lahko samo z njim natančno ugotavljali stadij (20).

### **Biopsija prostate**

Za dokončno diagnozo raka prostate je potrebna histološka ali citološka potrditev (21).

Biopsija prostate je lahko aspiracijska transrektalna vodena digitalno, pri kateri dobimo material za citološko preiskavo, ali pa transrektalna ultrazvočno vodena s posebno iglo za odvzem materiala za histološko preiskavo. Transperinealna biopsija prostate, vodena ultrazvočno ali pa digitalno, se opušča, ker je za bolnika boleča (22). Indikacije za transrektalno ultrazvočno vodeno biopsijo prostate so pozitiven digitorektalni pregled ali pa vrednost PSA nad 4 ng/ml. Transrektalna ultrazvočno vodena biopsija prostate je lahko usmerjena ali pa sistematična. Pri sistematični biopsiji prostate so biopsijska mesta sistematično razporejena. Priporočljivo je narediti 6 biopsij obojestransko na vrhu, sredini in na bazi prostate. Tako lahko ugotovimo netipne rake prostate, lahko ocenimo volumen raka, njegovo lokalizacijo in gradus. S to metodo lahko ugotovimo razmeroma majhne rake prostate.

Računalniška tomografija, magnetna resonanca, scintigrafija skeleta, slikanje skeleta, ekskretorna urografija uretrocistoskopija in določanje kisle fosfataze so pomembne preiskave pri zamejavanju bolezni.

### **Računalniška tomografija in nuklearna magnetna resonanca**

Obe preiskavi dajeta možnost zamejitve bolezni. Majhne tumorje v žlezi računalniška tomografija ne odkrije. Bolj je zanesljiva pri raku prostate, ki se širi v okolico preko kapsule. CT preiskava pokaže spremembe periprostatičnega tkiva in okolice.

Magnetna resonanca nam lahko pokaže že manjše tumorje, ki so omejeni na žlezo, vendar to ni priskava, ki bi bila primerna pri začetnih diagnostičnih postopkih, ker je draga in manj dosegljiva. Dobro nam pokaže anatomsko strukturo prostate in periprostatično tkivo. Še boljše rezultate dosežemo z endorektalno tuljavo (23).

### **Scintigrafija skeleta**

S scintigrafijo skeleta lahko odkrivamo metastaze v kosteh že zelo zgodaj. Metastaze so običajno osteoblastne in se kažejo kot zvečano kopičenje radioaktivno označenih fosfatov. Izotop se kopiči v področju kosti, kjer je pres-

nova živahnejša. Je zelo občutljiva, a razmeroma nespecifična metoda. Razen zasevkov, so taka mesta še vnetne bolezni, poškodbe in degenerativna obolenja kosti (24, 25).

### **Rentgenska preiskava skeleta**

Preden opazimo spremembe na rutinskem radiogramu skeleta, mora biti s tumorskim tkivom zamenjano vsaj 30 - 50 % kostnega tkiva. Preiskava je bolj specifična kot scintigrafija skeleta, vendar manj občutljiva. Normalen rentgenski izvid zato ne izključuje zasevkov (24, 25).

### **Ekskretorna urografija**

Z ekskretorno urografijo predvsem prikažemo morfologijo sečil. Primerna je pred radikalno prostatektomijo, kot dodatna preiskava. Pri napredovalem raku nam pokaže morebitno hidronefrozo zaradi vraščanja raka proti ostijem ureterja.

### **Uretrocistoskopija**

Z uretrocistoskopijo ugotavljamo rzširjenost raka prostate v predel vratu in trigonuma mehurja. Prav tako je potrebna pred transuretralno resekcijo prostate. Transuretralno resekcijo prostate naredimo kot paliativen poseg v primeru retence urina, zaradi obstrukcije pri napredovali bolezni.

### **Kisla fosfataza**

Encim kisló fosfatazo so odkrili leta 1924 v eritrocitih. Leta 1938 je Gutman odkril kisló fosfatazo v serumu in povečano aktivnost encima na mestu kostne metastaze raka prostate (26). Aktivnost encima kisle fosfataze je največja v žleznem epiteliju prostate, vendar je ugotovljiva prav tako pri raku dojke, želodca, kolona, pri multiplem mielomu, levkemijah, osteosarkomu, hepatitisu in cirozi.

Kot presejalni test in test za zgodnje odkritje raka prostate, določanje kisle fosfataze ni primerno, ker je pri začetnem stadiju raka prostate vrednost kisle fosfataze v serumu večinoma normalna. Pogosto je vrednost lažno pozitivna zaradi drugih bolezni, ki zvečujejo vrednost kisle fosfataze. Pri zvečani vrednosti kisle fosfataze pri bolniku, ki ima rak prostate, so prisotne metastaze v skoraj 100%. Danes je določanje kisle fosfataze primerno le pri bolnikih, pri katerih nameravamo napraviti radikalno prostatektomijo. Vrednosti nad normalo nam skoraj zagotovo pokažejo, da je bolezen že razširjena in operacija ni indicirana (26).

### **Zaključek**

Zgodnja diagnostika raka prostate je pomembna, ker je le rak prostate omejen na žlezo ozdravljiv. Pri zgodnji diagnostiki raka je digitorektalni pregled izredno pomemben pri vseh moških starejših od 50 let. Preiskava je enostavna in poceni. Določanje vrednosti PSA ima velik pomen, ker s to preiskavo lahko odkrijemo rak prostate v začetnem stadiju, ko še ni tipen ali viden s transrek-

talno ultrazvočno preiskavo. Pomembno je najprej ugotoviti koncentracijo PSA v serumu in šele nato predpisati zdravila, ki vplivajo na koncentracijo PSA v serumu. Transrektalna ultrazvočna preiskava je pomembno dopolnilo digitorektalnemu pregledu. Največjo vrednost ima pri transrektalni biopsiji prostate, ko nam omogoča natančno punkcijo želenega mesta. Prav tako je pomembna natančna ugotovitev razširjenosti raka prostate pred radikalno prostatektomijo, ki je indicirana le pri raku omejenem na žlezo.

## Literatura

1. Pompe - Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka prostate v Sloveniji. V: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
2. Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 459 - 65.
3. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CJ 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.
4. Lee F, Torp-Pedersen ST, McLeary RD. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 663 - 73.
5. Perrin P. Transrectal ultrasound for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 1992; 2: 344 - 7.
6. Muldoon L, Resnick MI. Results of ultrasonography of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 693 - 702.
7. Villers A, Terris MK, McNeal JE, Thomas TA. Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomic variations. *J Urol* 1990; 143: 732 - 8.
8. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Leg Med* 1971; 25: 322 - 4.
9. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159 - 63.
10. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 301 - 10.
11. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909 - 16.
12. Shellhamer PF, Wright GL. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 597 - 606.
13. Oesterling JE. Prostate specific antigen : a critical assesment of the most useful tumormarker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907 - 32.
14. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA et al. Effects of rectal examination, prostatic masage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; 147: 810 - 4.

15. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1993; 20:627 - 36.
16. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283 - 90.
17. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB et al. Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50 - 74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1995; 76: 346 - 50.
18. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817 - 21.
19. Shröder FH, van den Ouden D, Davidson P. The limits of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *European Urology Update Series* 1992; 1: 18 - 23.
20. Oesterling JE. Prostate specific antigen. *Cancer* 1995; 75: Suppl: 1795 - 804.
21. Mašera A, Ovčak Z. Patohistološka diagnostika karcinoma prostate. V: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
22. Pedersen-Torp ST, Lee F. Transrectal biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 703 - 12.
23. Brenčič E. Tumor prostate - diagnoza in zamejitev bolezni s CT in MR. V: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
24. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders, 1992: 1159 - 99.
25. Budihna N, Milčinski M. Nuklearno medicinske preiskave pri bolnikih s karcinomom prostate. In: Zbornik referatov slovenskega urološkega simpozija o raku na prostati. Ljubljana: Urološka sekcija SZD Slovenije, 1995.
26. Lowe FC, Trauzzi SJ. Prostatic acid phosphatase in 1993. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 589 - 95.

# **RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA PRI KARCINOMU PROSTATE**

*Nado Vodopija, Boris Sedmak, Alojzij Kolenc*

**Ključne besede:** *Karcinom prostate, radikalna prostatektomija*

## **Izvleček**

Izhodišča: Opisani so diagnostični postopki in indikacije za radikalno prostatektomijo pri rakavi bolezni prostate. Avtorji ugotavljajo, da je pri lokaliziranem raku na prostati najprimernejša metoda zdravljenja radikalna prostatektomija. V Sloveniji zaenkrat izvajamo suprapubično prostatektomijo.

Rezultati: Od leta 1990 do 1997 je v treh uroloških centrih v Sloveniji (Ljubljana, Maribor, Slovenj Gradec) radikalna prostatektomija napravljena pri 95 bolnikih. Nihi eden od bolnikov ni med operacijo ali po njej umrl. Pri bolnikih smo zasledovali operativni izvid, histološki izvid z ozirom na gradus po Glisonu ter na morebitni pozitiven resekcijski rob in postoperativno stanje z ozirom na kontinenco bolnikov.

Z ozirom na histološki izvid je bila pri 10 bolnikih potrebna uporaba dodatne hormonalne terapije. Naši rezultati se ujemajo s tistimi, ki jih navajajo številni drugi avtorji.

## **Uvod**

Radikalno prostatektomijo pri rakavi bolezni prostate je v klinično prakso vpejal Young 1904 leta \*1. Danes obstaja vsesplošno stališče, da je pri lokaliziranem raku na prostati to metoda izbora zdravljenja bolezni \*2. V preteklosti so se urologi za ta poseg redko odločali zaradi številnih komplikacij. Prav tako mnogi od njih niso obvladovali tehnike perinealne prostatektomije. Tehniko suprapubične prostatektomije je 1947 leta opisal Milin \*3. Pozneje so to tehniko modificirali Campbell leta 1949 \*4 in Ansell \*5 leta 1959. Metoda se je razmeroma hitro uveljavila zaradi manjšega števila komplikacij. Gre predvsem za operativne poškodbe rektuma, inkontinenco po operativnem posegu in impotenco \*6. Zato je potrebno dobro poznavanje anatomije tega predela in dobra operativna tehnika.

## **Kirurška anatomija**

Prostata se nahaja v mali medenici tik pod mehurjem in ji v slovenščini rečemo tudi podmehurnica. Vrh prostate obkrožajo mišice levator ani, spredaj sramna kost, zadaj danka in urogenitalna diafragma z zunanjo zaporno mišico, Santorinijev pleksus in veje pelvičnega pleksusa za korpura kavernoza. Prostato obdajata lista Dennonwilliersove in lateralne pelvične fascije, skozi katero potekajo glavne veje dorzalne penilne vene in santorinijevega pleksusa. Den-



nonwilliersova fascija je tanka plast vezivnega tkiva med prednjim zidom rektuma in prostato ter navzgor prekriva zadnjo stran semenskih vezikul, navzdol pa se stanjša in preide v rektouretralne mišice.

### **Prekrvavitev prostate**

Arterija vesicalis daje veje za bazo sečnega mehurja, spodnji in zadnji del semenskih vezikul in prostato. Veje za prostato se delijo v dve skupini. Prva prekrvluje vrat mehurja in periuretralni del prostate, kapsularne veje iz lateralne pelvične fascije vstopajo v prostato in s krvjo oskrbujejo njen zunanji del. Ob tej skupini poteka bogat živčni pletež. Vene prostate zbirajo vensko kri in jo odvajajo v Santorinijev plexus.

### **Oživčenje prostate**

Pelvični plexus, ki se nahaja retroperitonealno ob rektumu, inervira medenične organe in zunanje spolovilo. Ob prostati na obeh straneh potekajo v snopu veje inferiorne vesikalne arterije in vene ter veje pelvičnega plexusa. Ta snop imenuje Walsh nevrovaskularni snop in vkolikor oba snopa pri operaciji poškodujemo ostaja bolnik impotentan.

### **Indikacije za radikalno prostatektomijo**

Z ozirom na več možnosti pri zdravljenju raka prostate ter na dobo preživetja je poseg radikalne prostatektomije omejen na bolnike z lokalizirano boleznijo na prostati v stadiju A1, A2, B1, B2 z nizko stopnjo malignosti, mlajše od sedemdeset let, ki so v dobri kondiciji. Več avtorjev \*7,8,9 navaja, da je samo pri 40% bolnikov bolezen, ko jo odkrijemo, omejena na prostato. Zaradi tega je potrebno pred operativnim posegom bolnika dobro obdelati. To vključuje klinični pregled predvsem DRP, transrektalno ehosonografijo (TRUZ), določitev vrednosti PSA, ultrazvočno vodeno igelno biopsijo, urografijo, scintigrafijo skeleta in CT oziroma NMR. Kot rečeno, se za radikalno prostatektomijo odločimo, če je tumor lokaliziran na prostati in približno 6 tednov po opravljeni punciji, da bi se v tem času resorbiral morebitni hematoma ki bi sicer zabrisal mejo med posameznimi strukturami. Operater izbira retropubični ali perinealni pristop. Prva faza operativnega posega je regionalna limfadenektomija. Z ozirom na raziskave Flocks in sodelavcev o drenaži limfe iz prostate, evakuiramo bezgavke v obturatorni fori in navzgor do odcepišča arterije iliake interne. Pri retropubičnem pristopu to opravimo v istem aktu, pri perinealnem pristopu opravimo to laparoskopsko. Metodo je v klinično prakso uvedel Schussler \*10. Potrebno je vedeti, da niti ena od preiskovalnih metod ne daje zanesljivega podatka o metastaziranju tumorja v bezgavke in je to mogoče ugotoviti zanesljivo samo z operativnim posegom. Z ohranitvijo nevrovaskularnega snopa \*6 bi pri bolniku ostala erektilna sposobnost. Stamey in Mc Neal \*11 sta pri 243 operiranih bolnikih ugotovila, da se tumor širi perineuralno v 50% primerov, ob ductus ejakulatoriusu v semenske vezikule v 23% primerov (tumorji v periferni in centralni coni) in v 21% v Denonwilliersovo fascijo. Znano je, da se 94% klinično palpabilnih tumorjev nahaja v periferni ali centralni coni. S povečanjem volumna tumorja se poveča tudi njegov gradus \*7.

Za radikalno prostatektomijo se odločamo na podlagi vrednosti PSA, velikosti tumorja in njegove malignosti oziroma gradusa. Tumor naj bi bil lokaliziran na prostati. Vendar več avtorjev priporoča prostatektomijo tudi pri bolnikih z razširjenim tumorjem. Steinberg in sodelavci \*12 priporočajo radikalno prostatektomijo kot najboljši način lokalne kontrole tumorja. Drugi \*13,14 pa priporočajo takojšnjo uvedbo hormonskega zdravljenja po radikalni prostatektomiji z limfadenektomijo. Kernion z sodelavci \*15 uvedbo hormonskega zdravljenja priporoča nekaj časa po operaciji. V zaključku lahko rečem, da se za radikalno prostatektomijo odločamo pri lokaliziranem karcinomu prostate z nisko stopnjo malignosti in pri mlajšem bolniku, seveda v popolnem soglasju z bolnikom, ki mu moramo podrobno predstaviti sam poseg in možne komplikacije (inkontinencijo in impotenco).

### **Naš material in metode**

V prikazu obravnavamo 95 bolnikov, pri katerih je bila v treh uroloških centrih (Ljubljana, Maribor in Slovenj Gradec) napravljena radikalna prostatektomija v obdobju od leta 1990 do leta 1997.

#### **Razpredelnica 1: Število operiranih bolnikov v posameznem centru**

Ljubljana	44
Maribor	33
Slovenj Gradec	18
Skupno	95

Pri vseh bolnikih sta bila predoperativni dijagnostični postopek in priprava enaka. Diagnoza je bila postavljena na podlagi DRP, TRUZ PSA in histološke diagnoze po ultrazvočno vodeni igelni biopsiji oziroma po TUR prostate. Po podatkih so bile pri petih bolnikih najdene pozitivne bezgavke, vendar je kljub temu narejena prostatektomija zaradi mladosti bolnikov. Operativni postopek je bil pri vseh operiranih enak. Najprej se evakuirajo bezgavke iz obeh obturatornih fos in parailiakalno. Po opravljenem zmrzlem rezu smo poseg nadaljevali ozirom od njega odstopili.

### **Rezultati**

V tem prikazu ni mogoče dati nekaterih zelo pomembnih odgovorov zaradi nepopolnih podatkov. Ni podatka ali so kirurški robovi pozitivni ali ne zaradi nepopolnih patohistoloških podatkov (podatke o tem imamo edino v Slovenj Gradcu), kar je za nadaljni postopek zdravljenja izrednega pomena. Prav tako ni podatka koliko bolnikov je bilo po posegu impotentnih, iz česar potem ni mogoče sklepati ali je operater pri posegu poskusil ohraniti neurovaskularni snop. Operativne smrtnosti ni, imamo pa manjše število operativnih komplikacij in nekaj več komplikacij po operativnem posegu. Niti eden od bolnikov ni umrl zaradi osnovne bolezni, zaradi pankreatitisa je umrl en bolnik dve leti po radikalni prostatektomiji.

## Razpredelnica 2: Operativni zapleti in zgodnje komplikacije

Poškodbe rektuma	2 bolnika
Septični endokarditis	1 bolnik

## Razpredelnica 3: Pozne komplikacije po radikalni prostatektomiji

Kompletno uhajanje seča	2
Relativno uhajanje seča	14
Striktura uretro-vezikalni anastomozi	2
Motnje erekcije	?

Zaradi pozitivnih kirurških robov oziroma zaradi porasta vrednosti PSA po operativnem posegu 10 bolnikov dobiva hormonalnu terapijo.

## Razpravljanje in sklepi

Radikalna prostatovesikulektomija pri lokaliziranem raku na prostati A2, B1, B2 z nizko stopnjo malignosti ( G1, G2 ) je zagotovo najprimernejša metoda zdravljenja te bolezni. Število zapletov pri radikalni prostatektomiji se je po raziskavah Walsha in Donkerja \*6 pri suprapubičnem pristopu zelo zmanjšalo, zato se danes večina urologov odloča za ta pristop. Podobne rezultate imamo tudi v Sloveniji (dve poškodbi rektuma, ki sta bili rešeni brez zapletov). Perinealni, pristop ki ga v Sloveniji ne izvajamo, ima tudi določene prednosti (lažji pristop, lažja rekonstrukcija vratu sečnega mehurja in hitrejša mobilizacija bolnika). Pred samim operativnim posegom je potrebno oceniti ali je tumor lokaliziran na prostato ter njegovo stopnjo malignosti

( PSA, TRUZ, punkcija ). Potrebno je tudi odgovoriti na pomembno vprašanje, ali pozitivne bezgavke absolutno izključujejo radikalno prostatektomijo. Navedli smo, da nekateri avtorji priporočajo radikalno prostatektomijo kljub pozitivnim bezgavkam. V nekaterih primerih, ko je šlo za mlajše bolnike, smo to tudi mi napravili. Pri tem je potrebno upoštevati starost bolnika, njegovo splošno stanje, velikost in gradus tumorja ter vrednost PSA.

Do sedaj smo v Sloveniji opravili relativno majhno število radikalnih prostatektomij (95), vendar kljub temu lahko zaključimo, da so naši rezultati dobri. Potrebno bi bilo izdelati natančen protokol za spremljanje bolnikov po operativnem posegu. Prav tako je nujno, da patolog poroča ali tumor dosega kirurški rob in kakšno obliko zdravljenja v teh primerih uporabiti.

## Literatura

1. Young HH, Davis DM. Young's practice of urology. Philadelphia WB Saunders Co, 1926. 463~6

2. Walsh PC, Yewett HJ. Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer* 1980;45:1906
3. Millin T. Retropubic urinary surgery. Baltimore: Williams and Wilkins Co 1947.
4. Ansel JS. Radical transvesical prostatectomy. Preliminary report of an approach to surgical excision of localized prostatic malignancy. *J Urol* 1959; 82:373
5. Campbell EW. Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicle. *J Urol* 1949; 81:464
6. Walsh PC, Donker PY. Impotence following radical prostatectomy. Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 129:492
7. Mc Neal YE., Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine FA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostatic cancer. *Lancet* 1986;1:60
8. Mc Neal YE, Willers AA, Redwine FA., Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymphnode metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66:1225.
9. Stamey TA, McNeal YE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 66 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988; 139:1235.
10. Bigg SW, Kavoussi LR, Catalona WY. Role of nerve-sparing radical prostatectomy for clinical stage B2, prostate cancer. *J Urol* 1990; 144:1420
11. Schussler WW, Vancaille TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 1991; 145: 989-91
12. Steinberg GD, Epstein YI, Piantadosi, Walsh PC. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate. The Johns Hopkins experience 1947~1987. *J Urol* 1990; 144:1435
13. Myers RP, Zincke H, Fleming TR, Farrow GM, Furlow WL and Utz DC. Hormonal treatment at time of radical prostatectomy for stage D1 prostatic cancer. *J Urol* 1983; 130: 99
14. Zincke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1989; 27:33
15. DeKernion YB, Neuwirth H, Stein A, Dorey F, Stenzl A, Hannah Y, Blyth B. Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. *J Urol* 1990; 144:700

# VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU KARCINOMOV PROSTATE

*Borut Kragelj*

Radioterpija ohranja pomembno mesto v zdravljenju malignomov prostate že več kot 30 let, vse od tedaj, ko se je v 60. letih pričela široka klinična uporaba megavoltnih obsevalnih aparatov bodisi s kobaltovimi izvori ali pa linernih pospeševalnikov. V teh letih se je vloga obsevanja spreminjala, kakor se je z razvojem tehnologije in kliničnih spoznanj spreminjal tudi terapevtski pristop. Pomembne novosti zadnjih dvajsetih let predstavlja uvedba in razvoj PSA (specifičnega prostatičnega antigena), uporaba transrektalnega ultrazvoka, uvajanje magnetne resonance kot tudi vedno boljših CT aparatov. Vse to je vodilo k odkrivanju zgodnejših stadijev bolezni, natančnejšemu ocenjevanju obsega bolezni kot tudi zgodnejšemu odkrivanju ponovitev bolezni. V zdravljenju so te spremembe pomenile povečano zanimanje za radikalne operativne posege obenem pa zahtevale ponovno opredelitev obsevalnega zdravljenja.

Z ozirom na cilje zdravljenja je obsevanje lahko radikalno z namenom, da dosežemo ozdravitev bolnika ali paliativno s ciljem lajšanja težav.

## **RADIKALNA RADIOTERAPIJA**

### **Izbira bolnikov**

Ključni problem je izbira bolnikov. V osnovi morata biti izpolnjena dva pogoja: prvi je, da je bolezen v fazi, ko se odločamo o načinu zdravljenja, še vedno omejena na prostato in drugi, da je pričakovana življenjska doba daljša od ocenjene verjetnosti preživetja ob naravnem poteku bolezni.

Ocena obsežnosti bolezni temelji na vrsti preiskav, ki bodisi neposredno prikažejo prostato in možna mesta razsoja, ali pa posredno prek koncentracije v serumu zrcalijo obsežnost obolenja.

Verjetno ključna je ocena malignosti tumorja. Preiskave, s katero bi jo lahko jasno ocenili, ni, vendar pa vsaj približen vpogled nudi ocena malignosnte stopnje na osnovi patomorfološke preiskave tkivnega vzora in opredelitve malignostne stopnje na osnovi Gleasonove lestvice.

Naraven razvoj bolezni je še zlasti ob dobro diferenciranih tumorjih lahko izredno počasen. Z naraščajočo starostjo bolnikov narašča tudi verjetnost, da smrt ne bo posledica malignoma, temveč spremljajočih obolenj. Zato so postavljene načelne meje, ki omejujejo radikalno obsevanje na pričakovano preživetje najmanj 15 let za dobro oziroma 5 let za slabo diferencirane tumorje. (Tabela 1)

### **Tehnika obsevanja**

Standardno obsevanje je eno obsevanje dnevno, 5 dni na teden. Področje, ki ga obsevamo (tarčni volumen), je področje prostate ter seminalnih vezikul

**TABELA 1:** Preiskave za ocenitev ozdravljivosti karcinoma prostate z radikalno radioterapijo

preiskava stadij	DRP	UZ*	CT/MR	LS/LT **	PSA	Gleason	AF	scint.
T1,T2	+	+	+					
N0		neg.	neg	neg	-			
M0			neg	neg				
					pod 10		neg	
					10 do 20	pod 7	neg	neg

DRP: digitorektalni pregled prostate; UZ :ultrazvočni pregled z rektalno sondo, CT/MR: CT ali MR slikanje trebuha, PSA: serumska koncentracija za prostato specifičnega antigena, Gleason: patološka ocena stopnje malignosti, scint: scintigrafija kosti z Tc, LS/LT pregled medeničnih bezgavk s pomočjo laparoskopije ali laparatomije.

\*\* preiskava ni nujna, ce je PSA pod 40ng/ml

oziroma regionalnih bezgavk, če ocenjena verjetnost subklinične invazije v ta področja presega 20%. Običajna celotna tarčna doza je v območju 60 do 65 Gy, dnevna 1,8 do 2 Gy. Obsevanje poteka brez prekinitev, v kolikor te niso nujne zaradi njegovih stranskih učinkov.

### Rezultati obsevanja

Za dokončno oceno uspeha zdravljenja so nujna dolgotrajna sledenja. Verjetnost lokalne ponovitve z leti upada in je zanemarljiva šele po več kot 15-letnem sledenju. Po tem obdobju je verjetnost preživetja brez kliničnih znakov lokalne ponovitve več kot 90% pri stadiju T1 oziroma 70% pri stadiju T2. (Tabela 2)

**Tabela 2:** Učinkovitost klasičnega obsevanja z ozirom na stopnjo lokalne in sistemske kontrole

stadij	preživetje brez kliničnih znakov ponovitve		preživetje brez biokemičnih znakov napredovanja bolezni (PSA)	
	5 let	15 let	5 let	15 let
T1	92-96%	83%	74-76%	39%
T2	80-83%	65%	53-56%	15%
T3	70-72%	60%	38-45%	17%

### Morbiditeta

Akutna toksičnost med samim obsevanjem je posledica poobsevalnega vnetja, v področje obsevanja zajetih organov, v prvi vrsti sečnega mehurja ter danke. Izraža se s pogostejšimi velikokrat pekočimi in zapovedovalnimi mikcijami ter s strani danke pogostejšim izločanjem večkrat zgolj sluzastega blata. Akutne težave se pojavijo bolj ali manj izražene pri vseh bolnikih, vendar so pri

manj kot polovici bolnikov nujne prekinitve obsevanja. Običajno izvenijo v okviru 1 meseca po zaključku obsevanja.

Kronične okvare so odvisne od celokupne tarčne doze in velikosti posamezne frakcije obsevanja. V okviru navedenih celokupnih doz (60 - 65 Gy) je verjetnost okvar majhna: Hude poškodbe, ki zahtevajo kirurško zdravljenje, nastopijo pri manj kot 1% obsevanih bolnikov, medtem ko so okvare, ki zahtevajo zgolj konzervativno zdravljenje, a lahko vplivajo na kvaliteto življenja, nekoliko pogostejše - prehodne nastopijo v do 20%, trajne pri manj kot 3% bolnikov. Običajni znaki so diareja, hematurija in hematohezija, redkeje genitourinarne strukture.

## **POOPERATIVNO OBSEVANJE**

Tudi v okviru pooperativnega obsevanja je cilj zdravljenja ozdravitev bolnika. Razlog za dodatno lokalno zdravljenje po prostatektomiji je vprašljiva radikalnost operativnega posega ob preraščanju kapsule ali seminalnih vezikul s karcinomom, prisotnosti karcinoma v robovih operativnega preparata ali ob zasevkih v področnih bezgavkah. Vendar pa je izbor bolnikov omejen na skupino bolnikov, pri katerih dejansko lahko s obsevanjem prek zmanjšane verjetnosti lokalne ponovitve vplivamo na možnost ozdravitve. Med te sodijo predvsem bolniki z dobro diferenciranimi tumorji (Gleason pod 7) in med temi predvsem bolniki, pri katerih sega karcinomska infiltracija v robove odstranjenega tkiva. Pri bolnikih s slabo diferenciranimi tumorji je ob sumljivem ostanku po operaciji, brez dodatnega obsevanja sicer ugotovljena nekoliko slabša lokalna kontrola, ki pa ne vpliva na možnost ozdravljenja - slabša lokalna kontrola je pri teh bolnikih zakrita s hitrim sistemskim napredovanjem bolezni. V celem so izkušnje s pooperativnim obsevanjem omejene na retrospektivne preglede, zato je pooperativno obsevanje še vedno domena študij na eni in individualne odločitve ob vsakem bolniku posebej na drugi strani.

## **PALIATIVNA RADIOTERAPIJA**

Pri bolnikih z diseminirano boleznijo je zdravljenje omejeno na lajšanje težav in izboljšanje kakovosti življenja. Med te spadajo tako bolniki z jasnimi kliničnimi znaki razsoja kot tudi bolniki s t.i. subkliničnim razsojem, pri katerih lahko na osnovi napovednih dejavnikov kot so nivo serumske PSA, T stadij ali histološki gradus, domnevamo, da že obstajajo zasevki izven prostate, ki pa ostajajo izven razpoznavnega območja diagnostičnih preiskav. Zdravljenje teh bolnikov temelji na sistemski, v prvi vrsti hormonski terapiji, obsevanje pa je omejeno na posamezna žarišča bolezni, ki s sistemsko terapijo niso zadovoljivo umirjena. Razlogi za obsevanja so običajno bolečine praviloma ob kostnih zasevkih ali pa težave z odvajanjem urina ter blata zaradi lokalne razrasti tumorja. Velikost obsevanega področja, v prvi vrsti pa tarčna doza, sta v veliki meri odvisni od prognoze bolnika. Možnosti so od enkratnega obsevanja polovice telesa s tarčnimi dozami med 5 in 7 Gy ob zgolj nekajmesečnem pričakovanem preživetju do postopnega obsevanja prostatične regije pri bolnikih z vsaj klinično še na prostato omejenimi tumorji s 50 do 60 Gy v frakcijah med 1,8 do 2 Gy. Za

razliko od radikalnih obsevanj so doze pri paliativnih obsevanjih omejene na nivoje, pri katerih ne pričakujemo izdatnejših akutnih stranskih učinkov.

Posebnost v sklopu paliativnega zdravljenja predstavlja akutna parapareza ob razsoju v spodnja torakalna vretenca značilnem za prostato. Ob podporni terapiji s kortikosteroidi je nujno v zdravljenje čim prej vključiti tudi obsevanje okvarjene hrbtenice, ki ima zaradi radiosenzibilnosti prostatičnih karcinomov in še zlasti ob postopnem razvoju simptomov morda celo prednost pred operativno terapijo.

### Lokalno napredovali karcinomi

Samosvojo skupino predstavljajo tumorji, ki bodisi obširno preraščajo celotno prostato (T2c), preraščajo kapsulo seminalnih vezikul z invazijo ali brez (T3). Označuje jo kljub odsotnosti kliničnih znakov velika verjetnost subkliničnega razsoja. Kontrola teh tumorjev je zato težavna z obeh strani : razsoja kot tudi velikega deleža lokalnih ponovitev. Z lokalnim obsevanjem je trajna lokalna kontrola dosežena pri približno polovici bolnikov, sistemska kontrola, če jo ocenjujemo z verjetnostjo biokemične remisije (PSA v mejah normale ) po 10- do 15-letnem sledenju pa je dosežena pri manj kot 20% bolnikov. Zdravljenje lokalno napredovalih tumorjev temelji zato na sistemski terapiji, ki v kombinaciji z lokalno radioterapijo omogoča ne samo daljše remisije, temveč prek zmanjšanja tumorja še pred pričetkom obsevanja prostate tudi boljše lokalno kontrolo. Odprto ostaja vprašanje, ali lahko s kombinacijo sistemske hormonske terapije in lokalnega obsevanja vplivamo tudi na ozdravljivost bolnikov. Vsekakor je pri manjšem delu teh bolnikov bolezen tudi dejansko še omejena na prostato in nudi možnost ozdravitve. Pri teh bolnikih je tudi sistemska kontrola odvisna od lokalne kontrole bolezni.

Lokalna kontrola napredovalih tumorjev ob samem obsevanju je s polovičnim uspehom nezadovoljiva. S kombinacijo hormonske in radioterapije se ob zaenkrat še na 3 do 7 let omejenem času sledenja verjetnost lokalnih ponovitev skoraj prepolovi (Tabela3)

**Tabela 3:** Rezultati hormonske terapije in obsevanja v okviru prospektivnih, randomiziranih študij (GnRH = gonadotropin releasing hormone)

študija	št.bolnikov	stadij	RT doza	hor. terapija	% lokalnih ponovitev
RTOG 85-31	479	T3No ali TxN1	65-70Gy	GnRH agonist	17% (5 let)
	471			brez	32% (5 let)
RTOG 86-10	227	T2c-4	65 Gy	GnRH agonist + flutamid	16% (3 leta)
	223			brez	29% (3 leta)



## **Zaključek**

Tehnološki razvoj in tudi boljše poznavanje radiobiologije tako tumorjev kot tudi zdravih tkiv sta prinesla spremembe tudi v tehnologijo obsevanj. Novi pristopi, ki obetajo boljše rezultate obsevalnega zdravljenja temeljijo, na natančnejšem obsevanju, ki ga omogoča načrtovanje obsevalnih polj s pomočjo CT (konformalno obsevanje) in pa na spremembah v obsevalnem režimu z obsevanjem v več manjših dnevniških frakcijah ( hiperfrakcionirani obsevalni režimi). Te spremembe, ki v primerjavi s klasičnim obsevanjem povzročajo manj okvar, imajo za cilj dvig celotne tarčne doze in preko te boljše lokalne kontrole. Isti cilj lahko dosežemo s kombinacijo klasičnega obsevanja in implantacijo ostanka z iridijevimi žicami.

Vsekakor radioterapija še vedno ostaja pomemben člen v zdravljenju malignomov prostate. Moderna tehnika obsevanja, ki sledi razvoju tehnologije omogoča doseganje rezultatov, ki so primerljivi dosežkom radikalne kirurgije.

# MESTO INTERSTICIJSKE BRAHIRADIOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA PROSTATE.

*Janez Kuhelj*

## **Uvod**

Intersticijsko brahiradioterapijo raka prostate smo pričeli izvajati na Onkološkem inštitutu v Ljubljani leta 1995. Izpopolnjene metode diagnostike raka prostate omogočajo odkrivanje vse večjega števila zgodnjih lokaliziranih oblik tega raka pri katerih je intersticijsko zdravljenje metoda izbora. Primerljive lokalne kontrole tumorjev ob manjših komplikacijah so nas spodbudili, da smo se lotili tega načina zdravljenja tudi v Sloveniji.

## **Material**

Radikalna intersticijska brahiterapija je indicirana pri bolnikih z dobro diferenciranim rakom prostate stadija B in C, kot ciljano obsevanje v sklopu radikalnega obsevanja. V pošteev pa pride tudi kot učinkovita nemoteča lokalna paliativna terapija.

Od leta 1995 pa do danes smo v tesnem sodelovanju z urologi obsevali 7 bolnikov z negativnimi vrednostimi kisle fosfataze in lokaliziranim rakom prostate premera do 6 centimetrov.

Leta 1995 smo tako zdravili dva, leta 1996 enega, leta 1997 pa štiri take bolnike. Pri treh bolnikih iz različnih vzrokov nismo mogli aplicirati celotne doze, štirje bolniki pa so bili zdravljeni radikalno.

## **Metoda**

Naše intersticijsko zdravljenje temelji na after load tehniki pri kateri uporabljamo LDR remote afterload aparat znamke Minirad, ki obseva z Ir 192 žicami. Žice vstavlja v predhodno v področje prostate zabodene igle, ki služijo kot nosilci radioaktivnih virov. Igle dolge 20 cm zabadamo geometrijsko pravilno po Pariškem sistemu v področje prostate pod kontrolo ultrazvoka, ali po predhodni palpatorni zamejitvi prostate s posebnimi rentgensko vidnimi markacijami, ki jih vstavimo v rob prostate pod kontrolo prsta z posebnimi iglami.

Pri naših bolnikih smo aplicirali doze do 55 Gy v dveh aplikacijah.

Fiksacijo nosilcev radioaktivnih virov in ustrezen razpored teh nosilcev smo rešili tako, da smo skonstruirali sistem trojnih perforiranih ploščic, ki omogočajo ustrezen razpored nosilcev virov sevanja in njihovo pritrditev med obsevanjem, ki traja običajno približno 24 ur.

Pravilno rasporeditev nosilcev virov sevanja znotraj prostate preverimo pred pričetkom obsevanja z rentgenskim aparatom. Preverjanja lege implantata z CT pa smo opravili samo izjemoma. Čas opazovanja naših bolnikov znaša najmanj 5 in največ 40 mesecev.

## Rezultati

Zdravljenje je bilo nepopolno pri treh bolnikih. Implantacijo smo sicer opravili pri vseh, vendar pri enem bolniku neustrezen razpored nosilcev virov sevanja ni dovolil vstavitve virov sevanja, saj bi bila doza sevanja preveč neenakomerno razporejena, pri dveh bolnikih pa je prišlo med prvo oziroma drugo implantacijo do težav z srcem oziroma prebavnih težav tako, da smo implantacijo predčasno prekinili.

Akutnih komplikacij pri bolnikih po implantaciji nismo opazovali.

Kasnih komplikacij pri tako zdravljenih bolnikih dosedaj ni.

Vsi bolniki z omejeno boleznijo so po implantaciji prenehali z ostalimi oblikami zdravljenja.

Pri dveh neradikalno obsevanih bolnikih opazamo 10 mesecev po končanem zdravljenju mejen porast vrednosti PSA. Progresa ali razsoja bolezni pa nismo mogli potrditi.

## Razprava

Nepremostljiv problem pri našem zdravljenju je dejstvo, da je UZ aparat, primeren za uvajanje vodil na urološki kliniki v Ljubljani, tako da morata urolog in radioterapevt uskladiti možen čas implantacije. Poleg tega je potrebno bolnika z uvedenimi iglami prepeljati na Onkološki inštitut, tu narediti lokalizacijsko sliko implantata, in če lega igel ni pravilna, narediti ustrezne korekcije. Rešitev predstavlja ultrazvočni aparat v operacijski sobi brahiradioterapevtskega oddelka na Onkološkem inštitutu. Aparat je sicer naročen, vendar ga inštitut do sedaj ni kupil.

Neobveščенost urologov o uvedbi intersticijskega zdravljenja v Sloveniji in njihova previdnost ob uvajanju te v literaturi sicer priznane metode, ter že opisane težave z UZ aparatom so najverjetneje vzrok, da ta način zdravljenja raka prostate še ni polno zaživel. Menimo, da je potrebno nadaljevati z takim zdravljenjem, saj omogoča uspešno zdravljenje te pogoste oblike raka ob minimalnih komplikacijah.

## Zaključek

Intersticijska brahiterapija je uspešna metoda radikalnega zdravljenja dobro diferenciranega raka prostate stadija B in C. Je primerna oblika ciljanega obsevanja pri radioterapiji raka prostate. Primerna pa je tudi kot paliativno obsevanje prostate pri bolnikih, ki jim obolenje povzroča lokalno težavo, saj je enostavno in ne povzroča okvare okolnih zdravih tkiv.

## Literatura

1. Blasko JC, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol Clin North Am* 1996; 23: 633-50.

2. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 653-73.
3. Kuželj J. Brahiradioterapija raka prostate. In: Tršinar B, ed. *Rak na prostati: 1. slovenski simpozij o raku na prostati*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995: 3.

# PRINCIPI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE

Janez Preželj

**Ključne besede:** rak prostate; androgeni; antiandrogeni

## Izvleček

Vzroka za nastanek raka prostate še ne poznamo. Med dejavniki, ki vplivajo na njegov potek, pa imajo androgeni pomembno mesto. Avtor v prispevku opisuje osnove fiziologije androgenov in možnosti antiandrogenega učinkovanja. Poznavanje teh dejstev je nujno za racionalen pristop k zdravljenju bolnikov s karcinomom prostate.

Vzroka za nastanek raka prostate ne poznamo. O vpletenosti onkogenov pri raku prostate je v primerjavi z nekaterimi drugimi vrstami raka razmeroma malo znanega. Prevalenca "nemega" raka prostate, ki ga dokažemo le histološko ("histological prostate cancer"), je med različnimi etničnimi skupinami in rasami primerljiva, močno pa se razlikuje prevalenca klinično izraženega raka prostate ("clinical prostate cancer") (1). To naj bi bil posredni dokaz, da so pri raku prostate zlasti pomembni dejavniki okolja, ki po začetni spremembi na genski stopnji, t. i. iniciaciji (2), spodbujajo nadaljnji neugodni razvoj (promocijo) v smeri rakave rašče (3). Zaradi tega so bili nevarnostni dejavniki za nastanek raka prostate predmet številnih raziskav. Med ugotovljenimi dejavniki tveganja še zlasti izstopajo androgeni (4, 5). Tudi delovanje nekaterih drugih nevarnostnih dejavnikov, kot npr. prehrabnih navad (6, 7), razlagajo prek delovanja na presnovo steroidnih hormonov (8, 9). Dolgotrajno dajanje testosterona povzroči pri podganah rak na prostati (10), predpubertetna kastracija pri moških pa prepreči tako kasnejšo hiperplazijo prostate kot tudi raka na prostati (11).

Prvo poročilo o posrednem ali neposrednem vplivu androgenov na razširjeni rak prostate (12) je bilo začetek hormonskega oziroma antihormonskega zdravljenja napredovalih oblik raka prostate. Za razumevanje možnih mehanizmov ugodnega vpliva tovrstnega zdravljenja in za njegovo racionalno uporabo je potrebno poznavanje osnov fiziologije androgenov in možnosti preprečevanja njihovega učinka.

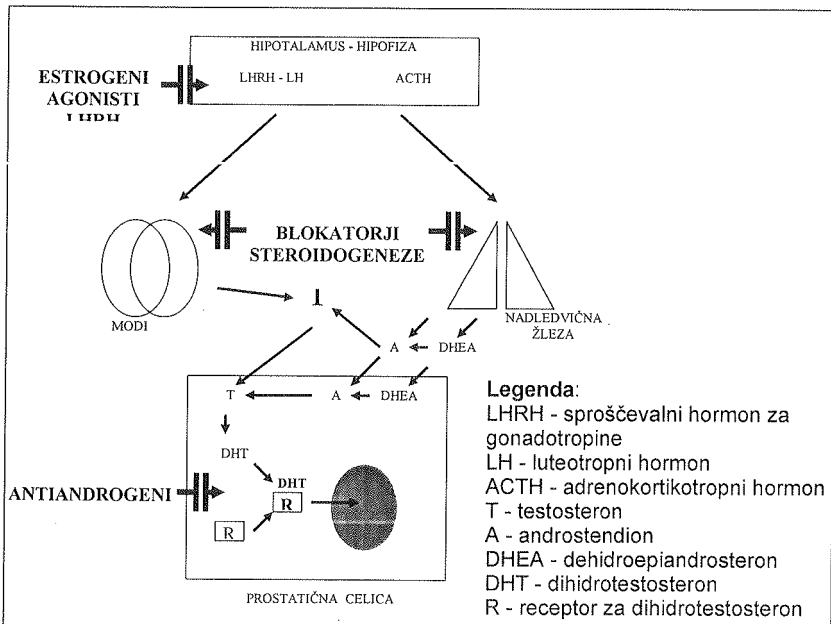
Glavni predstavnik moških spolnih hormonov je testosteron. Od celotne dnevne količine (okoli 7000 µg) ga izločijo Leydigove celice v modih 95%, preostalih 5% pa nadledvični žlezi. Ta podatek podaja le razmerje med deležem mod in nadledvične žleze z ozirom na serumsko koncentracijo testosterona. Razmerje pa se spremeni, če upoštevamo serumsko koncentracijo aktivne oblike testosterona - dihidrotesterona (DHT). Prispevek mod je 60%, prispevek nadledvičnih žlez pa 40% (13). Prostatično tkivo samo pa vsebuje encime (3β - hidroksisteroid dehidrogenaza, 17β - hidroksisteroid dehidrogenaza, 5α - re-

duktaza), ki znotraj celic pretvarjajo nadledvične androgene (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, androstendion) v testosteron in DHT (14). Izločanje testosterona iz Leydigovih celic je vpeto v regulatorno zanko sprostilni hormon za gonadotropin (Luteotropni hormon (LH)) testosteron, ki deluje po načelu negativne vzratne zveze in zagotavlja ustrezno količino hormona v moškem organizmu. Testosteron potuje po krvi delno vezan na albumine, predvsem pa na globulin, ki veže spolne hormone. Hormonsko aktivna pa je le prosta, nevezana frakcija (1%). V ciljnih organih oziroma celicah testosteron kot vsi steroidni hormoni prosto prehaja prek celične membrane, v citoplazmi ali v jedru na receptor. Kompleks testosteron-receptor preide v jedro. V nekaterih tkivih (npr. mišice) se testosteron v nespremenjeni obliki veže na receptor, v drugih (npr. prostata) pa se predhodno pod vplivom encima 5- $\alpha$  reduktaze spremeni v aktivno obliko dihidrotestosteron (DHT) in se šele nato veže na receptor.

Kompleks testosteron-receptor oziroma DHT-receptor se v jedru veže na deoksiribonukleinsko kislino (DNK) in sproži prepisovanje beljakovin. Nekateri od produktov genske aktivacije sodijo v skupino ravnih dejavnikov, ki sodelujejo pri rasti in diferenciaciji celic.

Na izločanje androgenov in na njihovo učinkovanje lahko vplivamo na različnih ravneh (Slika 1).

**Slika 1.** Regulatorni mehanizmi izločanja in delovanja testosterona in možnosti posegov



Najbolj groba metoda za zmanjševanje androgenega učinka je **kastracija**. S tem posegom sicer dosežemo 95% znižanje serumske koncentracije testosterona, DHT, ki je zlasti pomemben za prostato, pa se zniža le za 60%. Preostala količina androgenov je pogosto dovolj za relativno neučinkovitost posega (15).

Za "medikamentozno" kastracijo imamo že široko paleto možnosti, ki kirurško kastracijo po učinku ne samo dosegajo ampak celo presega (Razpredelnica 1).

**Razpredelnica 1.** Zdravila za zmanjševanje izločanja in/ali učinka androgenov

ZDRAVILO	ODMEREK	STRANSKI UČINKI
LHRH	Goserelin 3.6 mg sc/28 dni	Vročinski valovi, impotenca visoka cena, začetna stimulacija
Ketokonazol	1200mg/d	Hepatotoksičnost, navzea, potreba po nadomeščanju kortizola
Metirapiron	500 - 1000 mg/d	Naveza, vrtoglavice potreba po nadomeščanju kortizola
Aminoglutetimid	500 - 1000 mg/d	Kožni izpuščaji, ataksija, letargija
Ciproteronov acetat	200 mg/d	Impotenca
Flutamid	750 mg/d	Vročinski valovi, navzea, diareja

Na hipotalamo-hipofizni ravni lahko zavremo izločanje LH z velikimi odmerki estrogenov. Estrogeni tudi zvečujejo koncentracijo vezalnega globulina za steroide in s tem še dodatno zmanjšajo koncentracijo prostega, biološko aktivnega testosterona. Vendar ima uporaba estrogenov precej neželenih stranskih učinkov (16), zato so jo pri zdravljenju karcinoma prostate že opustili.

Na ravni hipofize delujejo sintetični polipeptidi, **agonisti sproščevalnega hormona za gonadotropin** (17). Po začetni stimulaciji hipofizno-testikularne osi privedejo do desenzibilizacije hipofiznih celic, ki izločajo LH, in s tem do zavore izločanja testosterona iz Leydigovih celic. Začetno spodbujanje izločanja testosterona pa je za potek bolezni lahko neugodno, zato jih v začetni fazi zdravljenja kombinirajo z antiandrogeni v ožjem smislu, opisanimi v nadaljevanju. Pri nas je tak preparat goserelin (Zoladex®).

Z opisanimi terapevtskimi ukrepi dosežemo le zavoro izločanja testosterona in v manjši meri DHT iz testisov. Za doseg popolne zavore izločanja testosterona moramo zavreti tudi njegovo izločanje iz nadledvičnih žlez. To lahko dosežemo s snovmi, ki zavirajo steroidogenezo (18). Med **zaviralce steroidogeneze** spadajo metiropin (Metopiron®), ketokonazol (Oronazol®) in aminoglutetimid (Mamomit®). Poleg lastnih stranskih učinkov (glej razpredelnico 1) te

snovi zaradi neselektivnosti zavirajo tudi sintezo kortizola, ki ga je potrebno dodajati po shemi za nadomestno zdravljenje.

Problema zavore androgenih učinkov pa se lahko lotimo tudi na drugem koncu. Ne glede na izločanje testosterona in njegovo prisotnost v krvi mu lahko preprečimo pretvorbo v DHT in/ali vezavo na znotrajcelične receptorje in s tem dostop do jeder ciljnih celic. S tem preprečimo njegovo učinkovanje. Te snovi, ki preprečujejo vezavo testosterona in DHT na receptorje, imenujemo antiandrogene v ožjem smislu. Največ se uporabljata flutamid (Flucinom®) in ciprotteronov acetat (Androcur®).

Po rezultatih kliničnih raziskav je najuspešnejša uporaba kombinacije agonista gonadotropin sprostilnega hormona in antiandrogena v ožjem smislu (19, 20). V preizkusih pa že uporabljajo snovi, ki posegajo v delovanje androgenov na koncu verige njihovih celičnih produktov - na ravni ravnih dejavnikov (21).

## Literatura

1. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 726-42.
2. Pienta KJ, Partin AW, Coffey DS. Cancer as a disease of DNA organization and dynamic cell structure. *Cancer Res* 1989; 49: 2525-30.
3. Kenneth J, Pienta MD, Esper PS. Risk factors in prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118: 793-803.
4. Ross KK, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Handerson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer inst* 1986; 76: 45-8.
5. Ross KK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-889.
6. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 687-92.
7. Kaul L, Hesmat MY, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 1987; 9: 123-8.
8. Hovie BJ, Schultz TD. Dietary and hormonal interrelationships among vegetarian Seven-Day Adventists and nonvegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 127-34.
9. Whitten CG, Schultz TD. Binding of steroid hormones in vitro by water soluble dietary fiber. *Nutr Res* 1988; 8: 1223-35.
10. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1959; 19: 1125-39.
11. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Turkes A, Peeling WB. Endocrine aspects of prostate cancer. In: James VHT, Reed MJ eds. *Reviews on endocrine cancer* 1993; 42: 5 - 23.
12. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.



13. Belanger A, Brochu M, Cliche J. Levels of plasma steroid glucuronides in intact and castrated men with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 812 - 15.
14. Labrie F, Dupont A, Simard J, Luu -The V, Belanger A. Intracrinology: the basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer. In: Debruyne FMJ ed. *Proceedings of a symposium on future prospects in the management of prostatic carcinoma*. Barcelona: Karger 1993: 94 - 106
15. Blackard CE, Byar DP, Jordan WP jr. Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. A reevaluation. *Urology* 1972; 1: 553-60.
16. Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT, Byar DP. Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 26: 249-56.
17. Swanson LJ, Seely JH, Garnick MB. Gonadotropin-releasing hormone analogs and prostatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8: 1-26.
18. Geller J. Overview of enzyme inhibitors and anti-androgens in prostatic cancer. *J Androl* 1991; 12: 364-71.
19. The Canadian Anandron Study Group. Total androgen ablation in the treatment of metastatic prostatic cancer. *Semin Urol* 1990; 8: 159-65.
20. Eisenberger M, Crawford ED, McLeod D, Benson R, Dorr A, Blumenstein B. A comparison of leuprolide and flutamide vs. leuprolide alone in newly diagnosed stage D2 prostate cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin oncol* 1992; 11: 201.
21. Lopez-Lopez R, Langeveld CH, Pizao PE, Van Rijswijk RE, Wagstaff J, Pinedo HM, Peters GJ. Effect of suramin on adenylate cyclase and protein kinase C. *Anticancer Drug Des* 1994; 9: 279-90.

# PARAPAREZA PRI BOLNIKU Z RAKOM

*Tanja Roš-Opaškar*

## **Izvleček**

Najpogostejši vzrok parapareze pri bolniku z rakom je metastatska kompresija hrbtenjače ali caudae equinae.

Kompresija hrbtenjače predstavlja urgentno stanje v onkologiji, ki zahteva hitro diagnostično obravnavo in zdravljenje, sicer lahko nepravilno ali nepravočasno obravnavana v nekaj urah pripelje do popolne nepopravljive okvare hrbtenjače s posledično paraplegijo in negibljivostjo bolnika ter slabo kakovostjo bolnikovega življenja.

## **Uvod**

Metastatska kompresija hrbtenjače je relativno pogosta nevrološka komplikacija rakaste bolezni, saj prizadene od 5 do 10 % vseh bolnikov z rakom. Lahko pa je prvi znak rakastega obolenja. Po navedbah različnih avtorjev je pogostost simptomatske kompresije hrbtenjače pri bolnikih s sistemskim rakom od 1 do 4 % odvisno od histologije tumorja.

Pri avtopsiji rakastih bolnikov so v približno 5 % našli kompresijo hrbtenjače ali caudae equinae (ledveno-križnih živčnih korenin).

Najpogostejša je pri malignomih, ki metastazirajo v kosti, kot so karcinom dojke (22 %), pljuč (15 %), prostate (10 %), ledvic (10%), pri multiplem mielomu (10 %) in pri limfomu (10 %), drugi tumorji so vzrok v manjšem deležu. Epiduralne metastaze so najpogostejše v predelu prsne hrbtenice (70 %), sledi ledveno-križna (20 %) in vratna hrbtenica (10 %).

Pogostost epiduralnih metastaz sega do 40 % pri nekaterih metastatskih rakih, npr. raku dojke, seveda veliko teh ostane asimptomatskih. Najpogostejši vzrok epiduralne kompresije hrbtenjače so metastaze v vretencih hrbtenice. Navajajo podatek, da so kar v 25 do 70 % bolnikov z metastatskim rakom prizadeta vretenca, na srečo je večina asimptomatskih ali povzročajo le bolečino.

Pri bolnikih z metastazami v kosteh je prav prizadetost vretenc hrbtenice najbolj pogosta, ne glede na vrsto primarnega tumorja. Celo solitarna lezija v vretencu je največkrat metastaza in ne primarni kostni tumor.

Mehanizmi nastanka kompresije hrbtenjače so številni, kar v 95 % primerov pa je vzrok širjenje metastatskega procesa iz vretenca ali retroperitoneja v epiduralni prostor. Kolaps vretenca je vzrok kompresije hrbtenjače le v manjšem deležu.

## BOLEZENSKA ZNAMENJA IN ZNAKI (TABELA 1)

**Tabela 1.** Simptomi in znaki metast. kompresije hrbtenjace ob diagnozi (Posner, 1995)

	Št. bolnikov	% bolnikov
Bolečina	207	97
Mišična oslabelost	157	74
Avtonomne motnje	111	52
Senzorične motnje	112	53
Ataksija	8	4

### **Bolečina**

Bolečina je prvi in najpogostejši simptom grozeče ali začetne kompresije hrbtenjače. Traja lahko od nekaj dni do več mesecev, večinoma več tednov, preden se pojavijo drugi nevrološki znaki.

Bolečina je prisotna pri več kot 90 % bolnikov z metastatsko kompresijo hrbtenjače. V redkih primerih (pribl. 5 %) se lahko razvijejo začetni znaki kompresije hrbtenjače brez spremljajoče bolečine, kar se najpogosteje dogaja pri kompresiji v prsni hrbtenici.

Najpogostejši začetni simptom pri bolnikih z epiduralnimi kostnimi metastazami in posledično kompresijo hrbtenjače je lokalna bolečina na mestu prizadetega vretenca, ki lahko izžareva obojestransko radikularno zaradi sočasne prizadetosti odgovarjajočih živčnih korenin.

Radikularna bolečina je pogostejša v vratni (80 %) in ledveno-križni (90 %) kot v prsni hrbtenici (55 %). Radikularna bolečina je lahko eno- ali obojestranska, v prsnem predelu je večinoma obojestranska.

Včasih pa je bolečina prenesena ("referred pain") in se ne pojavlja na mestu prizadetega vretenca, temveč drugje, npr. prizadetost T 12 ali L 1 vretenca lahko pozroča bolečino v spodnjem ledvenem predelu.

Bolečina, ki je vezana na gibanje, lahko nakazuje nestabilnost hrbtenice. Navadno je bolečina močnejša v pokončnem položaju.

Bolečnost na potip nad mestom prizadetega vretenca je dokaj pogosta.

Vsaka nova bolečina v hrbtenici pri bolniku z rakom in kostnimi metastazami lahko torej napoveduje grozečo kompresijo hrbtenjače in zahteva vestno obravnavo.

### **Oslabelost spodnjih okončin**

Parapareza bolnika je druga najpogostejša ugotovitev in je posledica okvare piramidne proge hrbtenjače ali ledveno-križnih korenin (sindrom caudae equinae). Okvara piramidne proge se kaže s spastičnostjo, pojačanimi kitnimi refleksi in Babinskijevim znakom, ob hitro nastali oslabeledosti, ki povzroči paraplegijo, pa z arefleksijo in znižanim mišičnim tonusom. Okvara ledveno-križnih

korenin pa poteka s hipotonijo, arefleksijo, fascikulacijami in atrofijami; slednje redkeje, ker je nastanek parez hitrejši.

Ob postavitvi diagnoze kompresije hrbtenjače je po navedbah različnih avtorjev 11 do 57 % še gibljivih, 30 do 74 % bolnikov paraparetičnih in negibljivih in 3 do 19 % paraplegičnih.

Tetrapareza kot posledica kompresije vratne hrbtenjače pa je redka.

### **Senzorične motnje**

Le-te so lahko posledica okvare živčne korenine ali hrbtenjače, v začetku s parestezijami in dizestezijami po inervacijskem področju prizadete korenine, kasneje ob nastopu kompresije hrbtenjače pa s spremenjenimi občutki v stopalih, s postopnim ali hitrim širjenjem navzgor na trup. Na trupu ugotovimo senzibilitetni nivo, ki kaže na prizadeti segment hrbtenjače. Zaradi diskrepance med segmenti hrbtenjače in hrbtenice je prizadeto vretence, ki povzroča kompresijo hrbtenjače, navadno dva do tri segmente višje. V izjemnih primerih je lahko senzibilitetni nivo en ali dva segmenta nad mestom kompresije hrbtenjače najverjetneje zaradi ishemiije hrbtenjače ob kompresiji ascendentnega žilja.

Pri kompresiji caudae equinae so prisotne senzorične motnje po dermatomih, običajno obojestransko po nogah in perinealno. Praviloma so senzorične motnje pridružene motorični okvari, včasih pa brez te.

Lhermittov znak je lahko prisoten pri epiduralni kompresiji vratne ali prsne hrbtenjače. Označujejo ga električni sunki po hrbtenici in nogah pri fleksiji v vratu. Pogostejši je pri bolnikih z multiplo sklerozo, radiacijsko mielopatijo ali nevropatijo po nevrotoksičnem citostatiku cisplatinu.

### **Avtonomne motnje**

Praviloma so vedno pridružene drugim znakom in simptomom kompresije hrbtenjače. Ob postavitvi diagnoze epiduralne kompresije hrbtenjače ali caudae equinae ima več kot polovica bolnikov motnje mikcije in defekacije, moški tudi motnje potence.

V zgodnji fazi je pogosta obstipiranost, vendar je pri opredelitvi le-te potrebno upoštevati tudi možen učinek opiatov, ki jih bolniki prejemajo za blažitev bolečine.

Glede na slednjo ugotovitev je za kompresijo hrbtenjače najbolj značilna motnja mikcije. Če se nevrološka simptomatika razvija počasi, nastopijo urgentne mikcije z inkontinenco. Pogosteje pa je potek hitrejši in temu pridružena retenca urina.

Tudi pri kompresiji caudae equinae se pojavi retenca urina in obstipiranost.

Motnje znojenja pod nivojem okvare hrbtenjače in Hornerjev sindrom so manj pomembni, a včasih klinično uporabni, ko bolnik pri ocenjevanju senzibilitete slabo sodeluje. Hornerjev sindrom lahko nastane pri okvari hrbtenjače na C 8 ali T 1 nivoju, eno- ali obojestransko, sicer pa je pogostejši pri bolnikih s paravertebralnimi tumorji.

**Ataksija** hoje, z bolečino ali brez, je kot edini znak kompresije hrbtenjače redka in je posledica okvare spinocerebelarnih prog.

## DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Klinični sum na kompresijo hrbtenjače predstavlja urgentno stanje in nujnost takojšnjih diagnostičnih preiskav. Le-te so potrebne tako za prikaz procesa, ki povzroča kompresijo, kot za odločitev o ustreznem zdravljenju (velikost obsevalnega polja, potrebnost biopsije ali operacije).

Osnovna preiskava je **rentgensko slikanje** simptomatskega predela ali celotne hrbtenice, ki v 85 do 95 % že odkrije prizadeto vretenca.

Potrebno je vedeti, da je za rentgenski prikaz osteolitično spremenjenega vretenca potrebna izguba več kot polovice telesa vretenca, zaradi česar je lahko izvid lažno negativen.

Rentgenogram je največkrat normalen pri limfomih, tumorjih testisa in nazofaringealnih tumorjih.

Za zgodnejše ugotavljanje kostnih zasevkov je občutljivejša **izotopna scintigrafija** skeleta s  $^{99m}\text{Tc}$ , ki pa ima pomanjkljivost zaradi lažno pozitivnih izvidov, posebno pri solitarnih lezijah v kosteh. Za oceno mesta kompresije hrbtenjače pa je v primerjavi z rentgenom manj specifična, prikaže pa razsežnost zasevkov v skeletu.

Za opredelitev vzroka in nivoja kompresije hrbtenjače je v naših razmerah dostopna **mielografija s CT**, ki prikaže celotno hrbtenico ter delno ali kompletno oviro pretoka kontrasta, pri slednjem sicer z nevarnostjo nevrološkega poslabšanja. Nekateri navajajo, da naj bi majhne epiduralne lezije in lezije korenov prikazala celo bolje kot druge preiskave.

Pri zanesljivem sumu na kompresijo hrbtenjače naj ne bi opravljali lumbalne punkcije likvorja, v kolikor ni ta po klinični presoji potrebna zaradi suma metastatske prizadetosti leptomening ali oportunističnih okužb centralnega živčnega sistema.

Za natančen in neinvaziven prikaz hrbteničnega kanala in njene vsebine pa je idealna **magnetno resonančna preiskava (MRI)**, ki je najbolj občutljiva in specifična diagnostična preiskava. Še posebno primerna je tedaj, ko je možnih več lezij hrbtenjače (10 % bolnikov z epiduralnimi lezijami ima le-teh več kot eno) in je potreben njen celoten prikaz. Z uvedbo Gadolinijevega-DTPA kontrasta je postal MRI standardna preiskovalna metoda ob sumu na epiduralne metastaze ali prizadetost mening. Preiskava je precej dolgotrajna, zahteva popolno mirovanje bolnika, kar je ob hudi bolečini večkrat težko. V naših razmerah je bolnikom še težko dostopna.

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diagnoza kompresije hrbtenjače je enostavna, saj je klinična slika z lokalno bolečino v hrbtenici, z lahko pridruženo radikularno bolečino, piramidno okvaro spodnjih okončin, inkontinenco in senzoričnim nivojem na trupu, večinoma jasna.

Če je metastatsko prizadeto prvo ali drugo ledveno vretence, nastopi kompresija spodnje hrbtenjače, imenovane " conus medullaris ".

Posledica prizadetosti ledvenih vretenc je večinoma kompresija ene ali več ledvenih in križnih korenin, t.i. poliradikulopatijo ozir. sindrom "caudae equinae". V teh primerih je navadno prisotna lokalna bolečina ledveno in radikularna bolečina v eni ali obeh nogah po področju prizadetih korenin. Lahko je pridružena tudi oslabelost določenih mišičnih skupin, ki nakaže prizadete korenine. Bolniki so pogosto obstipirani in z retenco urina.

Bistvena razlika med kompresijo hrbtenjače in caudae equinae je v tem, da je pri prvi parapareza ozir. oslabelost nog huda, bolečina zmernejša, pri drugi pa pogosto huda radikularna bolečina v nogah z razmeroma ohranjeno motorično funkcijo. Obema pa je skupna lokalna bolečina v prizadeti hrbtenici.

V diferencialni diagnozi metastatske kompresije hrbtenjače prihajajo v poštev ekstrapredularne-intraduralne metastaze, intramedularne metastaze, radiacijska mielopatija, z obsevanjem povzročeni sekundarni tumorji, epiduralni abscesi pri septičnih bolnikih z rakom, TBC vretenca, subakutna transverzalna mielopatija, A-V malformacije, epiduralni hematomi (pri trombocitopeničnem bolniku), infarkt hrbtenjače, primarni tumorji hrbtenice ali njenih elementov (nevrinom, meningeom, ependimom, astroцитom), vratna spondilolitična mielopatija, discus hernia vratne hrbtenice, osteoporoza s kolapsom vretenc in drugi.

Diferencialna diagnoza metastatske kompresije caudae equinae pri bolnikih z rakom vključuje predvsem karcinomo mening (s prizadetostjo ledveno-križnih korenin in posledično asimetrijo kitnih refleksov, motnjami motorike in senzibilitete prizadetih korenin, pogosto brez lokalne ali radikularne bolečine), ependimom, meningeom, hordom in drugi. Seveda pa bolniki z rakom niso izvzeti za pojav diskus hernije ali zoženje ledveno-križnega kanala in posledično kompresijo ene ali več ledvenih in križnih korenin.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je večinoma paliativno, z namenom zmanjšati bolečino in ohraniti gibljivost bolnika.

**Glukokortikosteroide** uvedemo takoj ob kliničnem sumu na metastatsko kompresijo hrbtenjače za zmanjšanje vazogenega edema in s tem pritiska na hrbtenjačo. Z eksperimentalnimi študijami so namreč ugotovili njihove številne učinke na facilitacijo vzdražnosti živca in prenos po živcu, na povečanje spinalnega krvnega pretoka z aktivacijo  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev in posledično vazodilatacijo, na zmanjšanje vazokonstrikcije preko zaviranja prostoglandinov in sinteze tromboksana ter vpliv na zmanjšanje peroksidacije živčne membrane. Lahko imajo tudi onkolitičen učinek na tumor, kot npr. pri limfomu, karcinomu dojke.

Glede optimalne doze so si mnenja še nasprotujoča. Z randomizirano klinično študijo so ugotovili, da ima ob ugotovljeni metast. kompresiji hrbtenjače dexametason v konvencionalni dozi (10 mg i.v. bolus in 4 mg na 6 ur dnevno i.v. ali per os) v primerjavi z začetnimi visokimi dozami (100 mg i.v. in nato postopno nižanje doz) enakovreden učinek glede vpliva na izboljšanje motorične

funkcije in zmanjšanje bolečine, pri konvencionalnih dozah pa manj nevarnosti stranskih učinkov v smislu gastrointestinalnih zapletov in okužb. Priporočeno konvencionalno dozo dexametazona naj bi bolniki prejeli ves čas izboljševanja nevrološke simptomatike.

## **Kirurgija in obsevanje**

Odločitev o terapevtskem postopku naj bo rezultat sodelovanja več specialistov, ki bodo sodelovali pri zdravljenju bolnika (lečeči onkolog, radioterapevt onkolog, nevrokirurg, nevrolog...), ob upoštevanju predvsem splošnega stanja bolnika, vrste primarnega tumorja, obsežnosti metastatske bolezni, prognoze maligne bolezni in stopnje pareze.

Najučinkovitejše zdravljenje metast. kompresije hrbtenjače je kirurška dekompresija. Bolnika je potrebno operirati čimhitreje, da preprečimo nepopravljive okvare hrbtenjače. Če tumorsko tkivo raste iz telesa vretenca, je potrebna odstranitev telesa vretenca, nadomestilo z akrilatnim materialom in stabilizacija hrbtenice, ob prizadetosti vretenčnega loka pa odstranitev izrastkov, t.i. laminektomija. Odločitev o vrsti operacije je domena nevrokirurga.

Indikacije za operativno zdravljenje so predvsem :

- neznan primarni tumor in kompresija hrbtenjače, kjer je operacija hkrati diagnostični in terapevtski postopek;
- relaps po obsevanju, če dodatno obsevanje ni več možno (sicer raje to brez večje nevarnosti za radiacijsko mielopatijo)
- progres med obsevanjem tumorja, čeprav operacija večkrat ne zaustavi nadaljnjega progressa paraplegije
- hitro napredovanje nevrološke simptomatike, čeprav operacija v primerjavi z obsevanjem ni dala zadovoljivih rezultatov;
- radioresistentni tumorji (ledvični rak)
- zmanjšanje tumorske mase pred obsevanjem
- nestabilnost hrbtenice s često posledično subluksacijo; simptome z bolečino povzroča napredovala kifoza s protruzijo kosti in diska v kanal ter kompresijo hrbtenjače;

Nestabilnost hrbtenice lahko nastane, če tumor zajame dva ali več sosednjih teles vretenc, če je zajet tako prednji kot zadnji del istega telesa vretenca, če prizadeta telesa vretenc kolabirajo za najmanj polovico višine, ali pri kombinaciji le-teh. Kifoza lahko nastane ne le po destrukciji tumorsko prizadetega telesa vretenca, pač pa tudi po uspešnem obsevanju tega tumorja. Nestabilnost hrbtenice povzroča hudo lokalno bolečino prizadetega mesta pri poskusu gibanja. V kolikor operacija ni možna, simptome delno ublaži zunanja imobilizacija. Le v primeru nestabilne hrbtenice sta potrebna strogo mirovanje ali zunanja imobilizacija hrbtenice s steznikom za zmanjšanje bolečine in preprečitev poslabšanja nevroloških znakov.

Najpogostejši zapleti po operaciji so pooperativni hematomi pri dobro vaskulariziranih tumorjih, kot sta rak ledvice in ščitnice, nadalje infekcije z meningiti-

som in dehiscence ran po dolgotrajni terapiji s kortikosteroidi ter likvorska fistula z uhajanjem likvorja.

Učinkovitost operativnega zdravljenja izboljšamo z dodatnim obsevanjem prizadetih vretenc. Kadar operacija ni možna, je lahko obsevanje učinkovito tudi kot edino zdravljenje. Seveda pa je obsevanje samo ali v kombinaciji z operacijo učinkovitejše pri radiosenzitivnih (limforetikularni raki, rak dojke in prostate, drobnocelični rak pljuč) kot pri slabše radiosenzitivnih tumorjih (velikocelični rak pljuč, melanom, ledvični in kolonorektalni rak), saj je pri prvih po končanem zdravljenju gibljivih več bolnikov. Na prognozo zdravljenja vplivata predvsem motorična funkcija pred zdravljenjem in radiosenzibilnost tumorja. V primeru radionesenzibilnih tumorjev je ustrežnejša kirurgija.

Po zdravljenju shodijo le redki bolniki, ki so bili ob postavitvi diagnoze že paraplegični. Navajajo, da se teden dni po pričetku zdravljenja približno petini bolnikom nevrološko stanje izboljša, dobri polovici ne spremeni, četrtini pa se še nadalje slabša. Od tega do četrte let po zdravljenju ostane okrog 87 % gibljivih bolnikov še vedno gibljivih. Tudi preživetje bolnikov je precej večje pri gibljivih kot negibljivih bolnikih po zdravljenju (73 % proti 9 %).

### **Kemoterapija**

Kadar gre za metast. kompresijo kemosenzibilnih tumorjev, npr. ne-Hodgkinov limfom, germinalni tumorji, tudi rak dojke, je potrebna tudi kemoterapija, pri hormonsko odvisnih tumorjih, npr. rak prostate, dojke, ščitnice, pa hormonska terapija.

### **Zaključek**

Metastatska kompresija hrbtenjače je najpogostejši vzrok parapareze pri bolniku z rakom. Vsak bolnik z metastazami v kosteh je v nevarnosti, da utрпи kompresijo hrbtenjače ali caudae equinae. Vsaka nova bolečina v hrbtenici pri bolniku z rakom in zasevki v kosteh je lahko prvi opozorilni znak grozeče patološke frakture in posledične poškodbe hrbtenjače z neizogibno paraparezo. Metastatska kompresija hrbtenjače predstavlja urgentno stanje v nevroonkologiji, zato sta ob vsakem sumu nanjo potrebna takojšnja diagnostika in zdravljenje, da se prepreči nepopravljivo okvaro hrbtenjače, negibljivost bolnika in s tem slabo kakovost bolnikovega življenja. Enak postopek velja tudi za kompresijo ledveno-križnih korenin ozir. sindrom caudae equinae.

Prognoza bolnikov z metastatsko kompresijo hrbtenjače je namreč odvisna od zgodnje in hitre diagnoze ter zdravljenja, saj funkcionalno stanje bolnika ob pričetku zdravljenja nakazuje njegovo kasnejšo gibljivost.

### **Priporočilo za obravnavo bolnika z metast. kompresijo hrbtenjače (Vecht, 1996)**

Bolnik s sumom na metast. kompresijo hrbtenjače,

- začeti z **dexamethasone** 10 mg i.v. bolus,  
dalje 4 x 4 mg i.v. ali per os



- **urgentne preiskave:** - rtg hrbtenice,
  - če negativen, narediti scintigr. skeleta
  - če pozitiven, ali če še vedno sum na raka
- mielografija s CT
- ali MRI hrbtenjače

Če po preiskavah sumljivo za metastazo in gre za bolnika z **neznanim rakom:**

- biopsija za opredelitev tumorja in nadaljnje zdravljenje
- ali laminektomija"
- ali sprednja dekompresija s stabilizacijo hrbtenice "

Če gre za bolnika z **znanim rakom:**

- obsevanje simptomatskega predela
- ali kirurgija in obsevanje simpt. predela

**Algoritem obravnave bolečine v hrbtu ali radikulopatije pri bolniku z znanim rakom:**

- rtg hrbtenice
- scintigr. skeleta, če rtg negativen

(1/3 solitarnih kopičenj na scintigr.skeleta pri bolnikih z rakom so benigne lezije!)

Če ena ali obe preiskavi potrdita metastaze v hrbtenici :

- obsevanje možno

Če preiskave še vedno ne dajo zadostnih podatkov, posebno za natančno določitev obsevalnega polja :

- mielografija s CT
- ali MRI

## **Literatura**

1. Spinal metastases. In: Posner JB, ed. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis Company, 1995 : 111 - 42.
2. Vecht CJ. Evaluation and management of metastatic spinal cord compression. In : Neuro - oncology. Advanced course - Venice. European School of Oncology, 1996.
3. Vecht CJ. Evaluation and management of metastatic spinal cord compression. In : Hildebrand J, ed. Management in neuro - oncology. Berlin : Springer, 1992 : 63 - 75.

# NEVROFIZIOLOŠKI VIDIKI PARAPAREZE PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU

David B. Vodušek

## IZVLEČEK

### Izhodišča

Članek opisuje anatomska in patofiziološka izhodišča okvare hrbtenjače in kavde ekvine pri onkološkem bolniku, ob upoštevanju katerih je možno ustrezno indicirati in pravilno vrednotiti klinično nevrofiziološko diagnostiko. Opiše osnove nevrofiziološke diagnostike motoričnega in senzoričnega sistema ter opozori na pomen preiskav živčno-mišičnih struktur spodnjih sakralnih segmentov.

### Zaključki

Klinične nevrofiziološke metode so dopolnitev skrbnega kliničnega pregleda. Metode izvabljenih motoričnih in senzoričnih potencialov so pri diagnostiki okvar, ki nastopajo pri onkološkem bolniku s paraparezo (namreč kompresivnih, infiltrativnih in vaskularnih) pogosto manj občutljive od kliničnega pregleda, ker gre v teh primerih predvsem za okvaro živčnih struktur aksonskega tipa. V praksi bodo večkrat prišle v poštev elektromiografija in meritve prevajanja v perifernem živčevju, in to predvsem takrat, kadar bo okvaro težko opredeliti s kliničnim pregledom, kadar bo potrebno natančneje lokalizirati okvaro in določiti njeno starost; te metode bodo predvsem prišle v poštev pri bolnikih s sumom na okvaro konusa in kavde ekvine. Omenjene metode bodo v pomoč tudi pri bolnikih z mešano okvaro zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona.

## KLJUČNE BESEDE

Elektromiografija, meritve prevajanja v perifernem živčevju, somatosenzorični evocirani potenciali, motorični evocirani potenciali, parapareza

### Uvod

V ožjem smislu parapareza pomeni delno ohromelost obeh spodnjih udov; gre praviloma za posledico okvare živčevja, ki nadzira mišičje ledvenih in križničnih miotomov. Klinično ločimo spastično (kadar gre za okvaro zgornjega motoričnega nevrona) oziroma ohlapno paraparezo (kadar gre za okvaro spodnjega motoričnega nevrona, oziroma okvaro v okviru motorične enote). Ko je okvara popolna, govorimo o paraplegiji. V klinični žargonski rabi pogosto izraza parapareza in paraplegija uporabljamo kar kot sinonima za sindrom (delne oziroma popolne) okvare hrbtenjače (oziroma kavde ekvine); v okviru teh okvar so seveda poleg motorike prizadete tudi senzorične in vegetativne

funkcije. Pri bolniku s paraparezo nam - ne glede na vzrok, obseg in mesto okvare - lahko klinične nevrofiziološke metode dopolnijo diagnostično obravnavo bolnika.

## **ANATOMSKA IZHODIŠČA**

V sestavku se bomo omejili na diagnostiko funkcije živčnih struktur v hrbtenjačnem kanalu (izpod nivoja vratne hrbtenice), čigar okvara pri onkološkem bolniku (zaradi več mehanizmov, ki pa jih tukaj ne bomo podrobneje obravnavali) lahko privede do nevrološke prizadetosti, pri kateri je vodilni znak parapareza. Omenjene živčne strukture so: hrbtenjača (sestavni del centralnega živčnega sistema) in iz nje izhajajoče korenine, ki imajo prav tako del poteka v hrbteničnem kanalu. Še posebej dolg potek imajo ledvene in križnične korenine, saj se hrbtenjača konča (pri odraslem) v nivoju prvega ledvenega vretenca. Zato bodo okvare pod nivojem tega vretenca prizadele le živčne korenine (ki tvorijo tako imenovani konjski rep - kavdo ekvino).

Za razumevanje nevroloških motenj po okvari hrbtenjače je pomembno poznati njeno funkcijsko anatomijo. Glede na to, v kateri višini je hrbtenjača prizadeta ter kateri in kolikšen njen del je prizadet, bo pri bolniku najti točno določene izpade, ki tvorijo različne sindrome<sup>1</sup>. Pri tem je potrebno razumeti, da gredo simptomi in znaki pri bolniku na račun kombinacije okvare tako imenovane "sivine" in "beline" hrbtenjače. V "sivini" so (v višini okvare - navadno v obsegu enega ali več segmentov) prizadete živčne celice; pri tem je klinično pomembna predvsem okvara celic sprednjega roga - to so tako imenovani "spodnji motorični nevroni". Posledica take okvare je ohlapna pareza mišic odgovarjajočega segmenta (miotoma). (Ta okvara - predvsem kadar gre za prsne segmente - pogosto klinično ni očitna). Okvara "beline" (gre za mielinizirane dolge proge hrbtenjače) povzroči prizadetost tistih funkcij (pod nivojem okvare), ki jih ustrezne dolge proge posredujejo.<sup>1</sup>

## **PATOFIZIOLOŠKA IZHODIŠČA KLINIČNE NEVROFIZIOLOŠKE DIAGNOSTIKE**

Pri okvarah živčne korenine lahko - podobno kot pri mehanski okvari perifernega živca - razlikujemo tri stopnje: 1) fiziološki blok prevajanja, 2) demielinizacijski blok prevajanja in 3) prekinitev aksonov. Le pri zadnji pride do propada distalnih delov živčne niti - do Wallerjeve degeneracije. Pri blagi (kompresijski) okvari korenine pravzaprav pride le do paranodalne demielinizacije, pri kateri je prevajanje impulzov še možno, je pa zakasnitev pri prevajanju večja. Do omenjenih okvar seveda pride na posamičnem živčnem vlaknu. Možno je sicer, da zaradi določene nokse pride do enake okvare na vseh živčnih vlaknih, ki sestavljajo določeno korenino. Vendar je v praksi pogosteje, da noksa (še posebej, če gre za pritisk ali infiltracijo) povzroči "mešano" okvaro. (Torej bo en del nitja povsem prekinjen, en del v demielinizacijskem bloku, en del bo slabše in upočasnjeno prevajal, en del pa bo celo neprizadet). To je pomembno upoštevati pri vrednotenju rezultatov elektrofizioloških meritev.

Tudi pri okvarah hrbtenjače lahko v principu pride predvsem do prizadetosti mielinskih ovojníc, ali pa predvsem do prizadetosti aksonov (pa tudi - kot smo

že rekli - do prizadetosti teles živčnih celic v sivini). Zaradi destrukcije tkiva, kompresijskih okvar oziroma motenj prekrvavitve (do česar prihaja pri onkološkem bolniku) ne pride do izoliranih okvar mielinskih ovojnica, ampak so hkrati (in klinično predvsem pomembno) prizadeti aksoni.

Zgoraj omenjene okvare živčnih struktur se klinično odražajo na eni strani kot "pozitivni" nevrološki pojavi (ti so znamenja draženja), in pa kot "negativni" simptomi in znaki (ki so znamenja izpada funkcije prizadetih živčnih struktur). Pozitivni fenomeni so posledica proženja spontanih in izzvanih živčnih impulzov na mestu okvare. Če gre za senzibilno nitje imamo posledično parestezije, disestezije in izžarevajoče bolečine. Če pa gre za motorično nitje, dobimo fascikulacije in (boleče) krče mišic. Pozitivnih fenomenov senzibilnega nitja ne moremo prikazati (potrditi ali ovreči njihovega obstoja) z nevrofiziološkimi metodami. Pozitivne motorične fenomene praviloma lažje ocenimo klinično, jih pa lahko elektromiografsko dodatno analiziramo. "Negativne" simptome in znake imenujemo tudi "nevrološke izpade". V kolikor gre za senzibilno nitje, so to motnje občutljivosti (hipestezija, hipaigezija ipd.), v kolikor pa gre za motorično nitje, so motnje odvisne od tega, ali gre za okvaro "zgornjega" ali "spodnjega" motoričnega nevrona. Te motnje je možno (in večkrat koristno) dopolnilno elektrofiziološko analizirati.

## **KLINIČNE NEVROFIZIOLOŠKE METODE PRI BOLNIKU S PARAPAREZO**

S pomočjo kliničnih nevrofizioloških metod registriramo bioelektrično aktivnost živčevja in mišic. Za meritev te aktivnosti potrebujemo elektrode. Te lahko izvoru bioelektrične aktivnosti zelo približamo (v tem primeru moramo uporabljati igelne elektrode; npr. elektrodo približamo mišičnim vlaknom tako, da jo zabodemo v mišico). Za številne meritve pa nam moderna tehnika ojačenja signalov omogoča, da lahko bioelektrično aktivnost (npr. živcev, dolgih hrbtenjačnih prog ipd.) registriramo tudi z elektrodami, ki jih postavimo na ustrezna mesta na koži nad živčno strukturo, katere aktivnost želimo meriti (te elektrode imenujemo površinske elektrode). Kadar merimo bioelektrično aktivnost mišice, govorimo o elektromiografiji (EMG); kadar merimo aktivnost živca, to imenujemo elektroneurografija; obstaja pa še vrsta drugih metod<sup>2</sup>.

V diagnostiki okvar hrbtenjače in živčnih korenin nas zanimajo predvsem: 1) funkcija dolgih prog hrbtenjače; 2) funkcija spodnjega motoričnega nevrona (ki je lahko prizadet bodisi na nivoju telesa celice v spodnjem rogu hrbtenjače ali pa na nivoju motoričnega nitja v korenini); 3) funkcija senzoričnega nitja v živčni korenini. Seveda nas zanima tudi funkcija vegetativnega živčevja, vendar imamo tu na voljo malo klinično uporabnih nevrofizioloških metod.

Ker je spodnji motorični nevron tesno povezan s funkcijo mišice (en motorični nevron oživčuje več mišičnih vlaken; skupaj to funkcijsko enoto imenujemo "motorična enota"), se bo okvara motoričnega nevrona odražala tudi na mišici. Posebej je pomembno vedeti, da mišično vlakno, ki je izgubilo svojo oživčevje, ne preživi, v kolikor v doglednem času ni ponovno oživčeno. To tudi pomeni, da se bo prizadetost spodnjega motoričnega nevrona odražala na mišici kot "znaki denervacije" oziroma nato kot "znaki reinervacije". V zadnjem je pomen

elektromiograma, saj iz sprememb v bioelektrični aktivnosti mišice sklepamo na značilnosti okvare spodnjega motoričnega nevrona. Na okvaro spodnjega motoričnega nevrona torej lahko dokaj dobro posredno sklepamo s sprememb, ki jih dobimo v mišici z igelno elektrodo<sup>2</sup>.

Spremembe prevajanja po živčnem nitju pa izmerimo z vrsto metod, pri katerih poleg detekcije bioelektrične aktivnosti uporabljamo tudi draženje živčnih struktur. Z dražljaji v izbranih živčnih strukturah sprožimo akcijske potencialne, ki nato potujejo (kot "val depolarizacije") po določeni živčni poti. Na določenem mestu nad živčno potjo nato ta "val depolarizacije" registriramo z registracijskimi elektrodami (ali pa registriramo odziv mišice, v kolikor smo vzdražili motorično živčno pot). Uporabljeni dražljaji so v rutinski uporabi najpogosteje električni, vendar lahko za depolarizacijo živčnih struktur uporabimo tudi magnetni dražljaj. Kadar preiskujemo senzorične sisteme, pa lahko uporabimo tudi fiziološko draženje (receptorjev).

Princip elektrofizioloških meritev prevajanja po živčni progji je, da skušamo izmeriti čas (ali hitrost) prevajanja na določenem odseku. To dosežemo z ustreznim postavljanjem elektrod, bodisi registracijskih ali dražilnih.

Kot smo že rekli, nas pri diagnostiki bolnika s paraparezo zanima tako funkcija motoričnega kot tudi somatosenzoričnega sistema. Ugotoviti želimo, 1.) kakšna je funkcija prevajanja motoričnih impulzov od motorične skorje do spodnjih motoričnih nevronov in nato do mišice; in pa 2.), kakšno je prevajanje informacije o dražljajih, ki jo senzibilno nitje skozi živčne korenine pripelje v hrbtenjačo, nato pa se po dolgih progah hrbtenjače prenaša v možgansko deblo in možgane (povrhna in globoka občutljivost telesa).

### **Klinična nevrofiziološka diagnostika motoričnega sistema**

Kakor smo že rekli, je možno s pomočjo igelne elektromiografije ugotoviti, ali je mišica normalna ali razživčena (bodisi delno, bodisi popolno). S stanja mišice sklepamo na stanje tiste populacije spodnjih motoričnih nevronov, ki pregledano mišico oživčujejo. V kolikor nas zanima funkcija hrbtenjače in živčnih korenin, nas zanima tako imenovano segmentno oživčevje (miotomi). Kot je znano, posamezno mišico praviloma oživčuje več segmentov, posamezen segment pa je praviloma zastopan v več mišicah. Pri okvari hrbtenjače oziroma živčnih korenin praviloma pride le do okvare nekaterih segmentov; z ustrezno izbiro pregledanih mišic lahko ugotovimo, kateri segmenti so prizadeti, in v katerih segmentih se nivo prizadetosti konča. Predvsem pri lažjih okvarah, svežih okvarah, še posebej pa pri okvarah, ki so povezane z močno bolečino, je večkrat težko klinično opredeliti segmentno razživčenje in v teh primerih nam je elektromiografija lahko zelo v pomoč. Res pa je, da bo svežo okvaro natančneje opredelila šele nekako po treh tednih po nastanku. S pomočjo elektromiografije lahko tudi spremljamo eventualno reinervacijo. Znamenja kolateralne inervacije najdemo skoraj vedno, kadar je okvara delna in proces že starejši od enega ali več mesecev<sup>2</sup>.

Medtem ko prevajanje v motoričnem nitju perifernega živčevja ocenjujemo s pomočjo metode merjenja motorične prevodne hitrosti in končnega časa prevajanja<sup>2</sup>, ocenjujemo prevajanje po motoričnih koreninah posredno lahko s

pomočjo izvabljanja tako imenovanih valov F. Pri teh gre za pojav, da pri električnem draženju perifernega živca vzdraženje ne potuje le distalno (do mišice), ampak tudi proksimalno do teles spodnjih motoričnih nevronov. Te v določenem odstotku lahko vzdraži, tako da pride do ponovnega sproženja impulza, ki nato "prepotuje" celo pot od teles živčnih celic do mišice (kjer to "kasno" aktivacijo mišice zabeležimo kot "val F"). V kolikor bo živčna korenina zaradi okvare demielinizirana, bo prevajanje po njej upočasnjeno in zakasnitev valov F bo večja. Podobno lahko v tistih segmentih, kjer imamo na razpolago miotatični refleksi (segmenti L2, L3 in L4 - patelarni refleksi, in segmenti L5, S1 - Ahilov refleksi) izmerimo zakasnitev elektromiografsko zabeleženega refleksnega odziva mišice. Refleks izvabljam s posebnim kladivcem, ki nam dovoli izmeriti čas med oddanim udarcem in mišičnim skrčenjem<sup>2</sup>.

Omenjene metode še posebej pridejo v poštev pri tistih onkoloških bolnikih, pri katerih so predvsem prizadete živčne korenine - to je bolnikih z okvaro kavde ekvine. Pri teh velja poudariti, da so prizadete lahko korenine, ki oživčujejo spodnje ude (posledica česar je parapareza), pa tudi korenine spodnjih križničnih segmentov, ki oživčujejo mišice medeničnega dna in presredka (posledica te okvare je motnja mokrenja, iztrebljanja in spolnih funkcij). Zatorej bomo elektromiografsko pregledovali ne samo mišice na spodnjih udih, ampak tudi mišice v presredku, od refleksnih odzivov pa ne bomo pregledali in merili le patelarnih in Ahilovih refleksov, ampak tudi bulbokavernozni refleksi<sup>3</sup>. (Pri meritvah zakasnitev refleksnih odzivov seveda velja upoštevati, da ne odražajo le prevajanja po motoričnem nitju, ampak tudi po senzoričnem nitju. Le-to je v primeru prizadetosti korenin praviloma hkrati prizadeto na mestu kompresije).

Omenjene metode (namreč elektromiografija in meritve prevajanja po motoričnem in senzoričnem nitju perifernega živčevja) nam bodo pomagale odkriti tudi tiste onkološke bolnike, pri katerih gre le "navidez" za paraparezo, v resnici pa je prizadeto periferno živčevje v celoti. Polinevropatija je namreč praviloma prej in izdatneje izražena na spodnjih udih, kjer že lahko povzroča simptome in znake, medtem ko je prizadetost na zgornjih udih še subklinična (jo je pa možno opredeliti nevrofiziološko).

Prevajanje impulzov po kortikospinalni progi v hrbtnjači lahko posredno merimo z metodo motoričnih izvabljenih odzivov oziroma motoričnih evociranih potencialov (MEP). Pri tej metodi izmerimo čas, ki je potreben, da impulz prepotuje od motoričnega korteksa do mišice, kjer odziv registriramo (s površinskimi elektrodami). V primeru suma na paraparezo nas bodo seveda zanimala mišice na spodnjih udih; rutinsko merimo predvsem odzive sprednjih tibialnih mišic. Celice v možganski skorji depolariziramo s pomočjo posebnih stimulatorjev kar "od zunaj", bodisi električno (s površinskimi elektrodami na ustreznih mestih na skalpu - kar pa je boleče), oziroma z magnetnim stimulatorjem. Magnetni stimulator s posebno elektrodo v obliki zanke na omejenem mestu vzpostavi močno magnetno polje (in v globini inducira električni tok, ki depolarizira živčne celice). Prednost magnetnega draženja je, da je bistveno manj neprijetno, zato dandanes za draženje na glavi skoraj izključno uporabljamo te stimulatorje. Zakasnitev odzivov na mišici po draženju možganske skorje seveda vsebuje tako čas potovanja akcijskih potencialov po kortikospinalni

progi kot tudi čas potovanja po živčni korenini in perifernem živcu. Ker nas slednje pri okvarah hrbtenjače ne zanima, dopolnimo metodo še z vzdraženjem živčnih korenin. S stimulatorjem (v klinični praksi pri nas v ta namen praviloma še vedno uporabljamo električnega) lahko živčne korenine vzdražimo "od zunaj" - ledvene s področja križa. Za (posredno) vzdraženje sprednje tibialne mišice skratka postavimo elektrode v višino zgornjih ledvenih vretenc. Vzdražimo ledvene korenine, odziv pa registriamo nad mišico. Tako izmerjen čas prevajanja (periferno latenco) nato odštejemo od celotnega časa prevajanja, ki ga potrebujejo akcijski potenciali, da potujejo od možganske skorje do mišice. Dobimo tako imenovani "centralni čas prevajanja", ki odraža predvsem prevajanje po hrbtenjači. V primerih lažje okvare kortikospinalne proge bo ta čas lahko podaljšan, odziv pa nižje amplituden; v primeru težjih okvar bodo odzivi odsotni<sup>4</sup>.

### **Klinična nevrofiziološka ocena somatosenzoričnega sistema**

Po draženju živca (ali receptorjev) na spodnjih udih se bo informacija po senzoričnem nitju prenašala po hrbtenjači do višjih centrov. V klinične namene uporabljamo elektronevrografijo senzibilnega nitja (za meritev prevajanja po perifernem živcu<sup>2</sup>) oziroma metodo somatosenzoričnih evociranih potencialov (SEP - za meritev prevajanja še po progah centralnega živčnega sistema). Pri tej metodi bodisi z električnim dražljajem depolariziramo (predvsem debelo) nitje perifernih živcev (na spodnjih udih rutinsko dražimo predvsem tibialna živca), ali pa s fiziološkim (mehanskim) draženjem vzdražimo receptorje na določenem delu telesa. Akcijski potenciali nato potujejo najprej po senzoričnem nitju perifernega živca, nato nitju živčnih korenin, nato pa po dolgih progah hrbtenjače (in končno prispejo do somatosenzoričnega korteksa v post-centralni vijugi možganske skorje). Dokazali so, da je za prenos teh impulzov po hrbtenjači pomembna predvsem spinobulbarna proga (zadajšnji stebrički). Torej z metodo SEP ocenjujemo le funkcijo zadnjih stebričkov (tako imenovano "debelo mielinizirano senzibilno nitje") ne pa vseh senzoričnih sistemov hrbtenjače! Patološke spremembe SEP bodo zato korelirale najboljše z motnjami globoke občutljivosti pri bolniku. Električni dražljaj na periferiji seveda hkrati vzdraži veliko število senzoričnih aksonov (oziroma vse aksone v živcu); vzpostavi se pravi "val" akcijskih potencialov, ki nato potujejo proti somatosenzorični skorji. Ta "val" lahko detektiramo z elektrodami postavljenimi vzdolž somatosenzorne živčne "poti". Praviloma lepimo elektrode (kadar dražimo tibialni živec v gležnju) na kožo nad tibialnim živcem v podkolenski jami, nato na hrbtu nad kavdo ekvino in segmentom hrbtenjače, kjer nitje vstopa v hrbtenjačo (kostni nivo S1 in L1), pa še na lasišče nad somatosenzoričnim korteksom (na temenu). S pomočjo omenjenih treh parov elektrod zabeležimo tako aktivnost živca (elektronevrogram), aktivnost v hrbtenjačnem segmentu (spinalni SEP) in pa aktivnost (nekoliko poenostavljeno rečeno) primarne somatosenzorične skorje (cerebralni SEP). (Aktivnost v kavdi ekvini - živčni korenini - je praviloma prenizke amplitude, da bi jo dobro izmerili; te odzive lažje dobimo, če dražimo tibialni živec tam, kjer je debelejši - v podkolenski jami). Iz zakasnitev odzivov nad živcem, nad hrbtenjačnim segmentom in nad somatosenzoričnim korteksom ocenimo prevajanje na posameznih odsekih

somatosenzorične poti. Na spodnjih udih lahko dražimo tudi peronealne in suralne živce, rutinsko pa je izvedljiva tudi metoda detekcije cerebralnih SEP na draženje pudendalnih živcev<sup>3</sup>.

Ključna "tehnična" razlika med meritvijo odzivov v perifernem živčevju in meritvami SEP je, da so odzivi nad centralnim živčevjem zelo nizkih amplitud, pa še "skriti" med drugo bioelektrično aktivnostjo (na glavi npr. med spontani elektroencefalogram). Zato ponavljamo draženje 100 ali večkrat; ker se odziv v živčevju javlja vedno z enako zakasnitvijo, ga lahko povprečimo in tako "izluščimo" iz preostale bioelektrične aktivnosti (ki se javlja naključno). Zaradi zahtevnosti pa so meritve SEP praviloma daljše od drugih posamičnih meritev.

## Ocena funkcije vegetativnega živčevja

V okviru okvar hrbtenjače in kavde ekvine je predvsem pomembna prizadetost sakralnih (križničnih) funkcij (to je: mokrenja, iztrebljanja in spolnosti). Pri vseh teh funkcijah gre za integracijo med somatskim in vegetativnim živčevjem, čeprav igra vegetativno (motorično) nitje osrednjo vlogo, saj je pri vseh funkcijah zelo pomembna aktivacija ustreznega gladkega mišičja. Medtem ko lahko do določene mere nevrofiziološko opredelimo funkcijo senzoričnega nitja iz genito-uro-analnega predela (meritev bulbokavernoznega refleksa in pudendalnih SEP) in - kot že omenjeno - lahko opredelimo stanje oživenosti za te funkcije pomembnih mišic presredka in medeničnega dna (še posebej sfinkterskih mišic), nimamo na voljo rutinske klinične nevrofiziološke metode za evalvacijo funkcije parasimpatikusa<sup>3</sup>. Res je pa, da - vsaj za spodnji sečni trakt - lahko merimo funkcijo sakralnega parasimpatika posredno prek meritve skrčenja gladke mišice mehurja (detruzorja) s cistometrijo (urodinamskimi metodami).

## KOMENTAR

Kakor pri vsakem bolniku s sumom na nevrološko okvaro bo tudi pri onkološkem bolniku s paraparezo najpomembnejši klinični pregled. Seveda je možno reči, da nam bodo ustrezno izbrane nevrofiziološke metode pri vsakem bolniku z utemeljenim sumom na živčno okvaro vsaj nekoliko dopolnile podatke. Vendar pa je - ne samo zaradi cene, ampak tudi zaradi obremenitve preiskovanca - vedno treba skrbno pretehtati, kdaj nam bo preiskava lahko dala tak odgovor, da nam bo pomembno pomagal pri nadaljnjih odločitvah pri vodenju pacienta. Da pa bomo tak odgovor dobili, moramo jasno oblikovati vprašanje, ki ga zastavljamo preiskovalcu! Klinične nevrofiziološke metode so nam pri bolniku s paraparezo predvsem v pomoč, če je klinični pregled težko opraviti. Včasih so anamnestični podatki zelo slabo uporabni in skopi, ali pa je bolečina pri preiskovancu tako huda, da se ne moremo zanesti niti na preizkušanje motorike niti na preizkušanje občutljivosti posameznih delov telesa. Poznamo pa še posebno situacijo, pri kateri lahko nevrofiziološke metode precej pomagajo (tokrat pri ohranitvi živčnih struktur) - namreč kadar so uporabljene za nadzor (monitoring) živčnih funkcij med operacijami, ki bi lahko vodile do (dodatne) okvare živčnih struktur. Medoperativno snemanje nevrofizioloških parametrov se je uveljavilo predvsem pri operacijah na hrb-



tenici, pa tudi pri operacijah tumorjev v hrbtenjačnem kanalu (v kolikor le-ti še niso povsem prizadeli živčne funkcije). Pri nas imamo zaenkrat vpeljana intraoperativno merjenje somatosenzoričnih evociranih potencialov, v principu pa je možno v operacijski dvorani uporabiti tudi druge nevrofiziološke metode.

Kot pomoč pri diagnostiki pri onkološkem bolniku s paraparezo nam bodo klinične nevrofiziološke metode služile predvsem v diagnostiki prizadetosti spodnjega motoričnega nevrona (predvsem ko gre za lažje ali sveže okvare oziroma kombinirane okvare zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona). Posebej nam bo še to v pomoč pri določevanju okvar mišic medeničnega dna in presredka, kjer je motorično funkcijo klinično težje oceniti. Do določene mere nam bodo klinične nevrofiziološke metode tudi v pomoč pri okvarah dolgih prog hrbtenjače, vendar je tu potrebno omeniti, da zaradi kompresije, infiltracije ali vaskularne lezije prihaja predvsem do okvar aksonov. Ta tip okvare živčne strukture pomeni, da pride predvsem do izgube števila aksonov, ki so zmožni prevajati akcijske potenciale; kot posledica tega pa pride predvsem do upada amplitude (velikosti) merjenega elektrofiziološkega odziva, ne pa toliko do zakasnitve merjenega odziva. V naravi kliničnih nevrofizioloških metod pa je, da so meritve amplitude precej manj uporabne, zanesljive in občutljive kot meritve latenc. Odvisne so namreč od večjega števila (predvsem tudi tehničnih) dejavnikov, zato so normativne vrednosti, ki nam služijo za primerjavo, zelo široke. To pomeni, da je meritev amplitude odziva praviloma malo občutljiva in se pogosto zgodi, da je okvara že klinično jasna, izmerjeni odziv pa še ni zanesljivo "patološki". (Prav nasprotno velja za demielinizacijske okvare v živčnem sistemu; tu je lahko okvara še povsem klinično nema, elektrofiziološko pa dobimo že izrazito patološki rezultat).

Zaradi omenjenih dejstev bomo meritve motoričnih izvabljenih odzivov (MEP) in somatosenzoričnih izvabljenih odzivov (SEP) pri bolniku s kompresivno, infiltrativno ali vaskularno okvaro hrbtenjače (ali kavde ekvine) indicirali kritično, saj bomo pri bolnikih s paraparezo praviloma s skrbnim kliničnim pregledom ugotovili več podrobnosti bolj zgodaj, kot bi jih z omenjenima nevrofiziološkima metodama. Kadar pa sumimo na dodatno (oziroma pomembno) prizadetost spodnjega motoričnega nevropa, oziroma želimo natančno opredeliti, kje je okvara, ali pa, koliko je "stara", bomo indicirali EMG pregled z meritvami prevajanja v perifernem živčevju. To bo predvsem prišlo v poštev pri bolnikih s sumom na prizadetost konusa in/ali kavde ekvine.

## Literatura

- 1 Gregorič M. Okvare hrbtenjače: topografija in klinični sindromi. Med razgl 1992; 31: 209-234
- 2 Gregorič M. Osnove diagnostične elektromiografije. V: M. Gregorič, ur. Klinična nevrofiziologija in kineziologija v rehabilitaciji. Inštitut RS za rehabilitacijo, Ljubljana, 1996; 75-118.

- 3 Vodušek DB. Uronevrofiziološke preiskave. V: M. Gregorič, ur. Klinična nevrofiziologija in kineziologija v rehabilitaciji. Inštitut RS za rehabilitacijo, Ljubljana, 1996; 119-148.
- 4 Žgur T, Zidar J. Diagnostični in prognostični pomen motoričnih izvajanih odzivov. V: M. Gregorič, ur. Klinična nevrofiziologija in kineziologija v rehabilitaciji. Inštitut RS za rehabilitacijo, Ljubljana, 1996; 47-64.

# SCINTIGRAFIJA SKELETA

*Tadeja Movrin-Stanovnik*

Scintigrafija skeleta ima pomembno vlogo pri odkrivanju in spremljanju kostnih metastaz že več kot 30 let. Najbolj nepogrešljiva je pri zamejitvi bolezni ob odkritju raka, saj ima npr. 1% bolnic z rakom na dojki, velikim do 1 cm, že kostne metastaze. Skoraj nič manj pomembna ni pri razširjenih kostnih metastazah, kjer pomaga odkriti grozeče patološke frakture tako hrbtenice kot dolgih kosti.

Čeprav nespecifična pa zelo senzibilna metoda (pokaže kostne spremembe, ko ima bolnik še normalne laboratorijske vrednosti in je brez simptomov) je nepogrešljiva pri periodičnih pregledih predvsem tistih bolnikov, katerih karcinomi "radi" zasevajo v kosti (dojka, pljuča, prostata, ščitnica, prebavni trakt).

## FIZIOLOŠKE OSNOVE PREISKAVE

Danes uporabljamo za scintigrafijo skeleta  $^{99m}\text{Tc}$  vezan na difosfanat, ki po venoznem vbrižu hitro preide iz krvnega prostora v skelet. Tam se difosfanat adherira na površino kristala kalcijevega hidroksiapatita. Mehanizem vezave ni popolnoma razjasnjen, dejstvo pa je, da se prikažejo tudi mehka tkiva pri hiperkalcemiji, sveži mišični nekrozi, metastaze osteogenega sarkoma, ekto-pične kalcifikacije po poškodbah. Nevezani  $^{99m}\text{Tc}$  difosfanat se hitro izloči skozi ledvice.

Kopičenje difosfanata v kostnih lezijah je odvisno od treh dejavnikov:

1. od kostnega metabolizma ali bolje od aktivnosti osteoblastov,
2. od prekrvitve in
3. od tonusa simpatika.

Najbolj pomembna je aktivnost osteoblastov, ki je odvisna od prekrvitve lezije in njene okolice in se kaže kot povečana aktivnost v ravnih conah, v osteoblastičnih spremembah in na drugih metabolno aktivnih področjih - poškodba, vnetje, mehanska preobremenitev, primarni kostni tumor ali metastatski proces. Če se prekrvavitev poveča 3 do 4 krat, se poveča kopičenje za 30% do 40%. Tonus simpatika določa pretok po kapilarah. Ob njegovi denervaciji pride do vazodilatacije, tako do lokalno povečanega pretoka in zato povečane aktivnosti ob inzultu oziroma hemiplegiji. Hiperemija kot posledica disfunkcije simpatika je vidna pri osteomielitisu, pri frakturah in pri tumorjih.

## POTEK PREISKAVE

Bolniku venozno vbrižgamo določeno dozo radiofarmacevtika. Po treh urah posnamemo celo telo iz AP in PA smeri. Pri sumu na vnetje ali tumor snemamo določeno mesto že med vbrižgavanjem, da zasledujemo krvni pretok; posne-

tek nekaj minut po vbrizgu nam prikaže še krvni prostor. Po potrebi dopolnimo slikanje še z izotopno tomografijo (SPECT).

## INTERPRETACIJA IN POMEN PREISKAVE

Scintigram zdravega človeka pokaže simetrično celo okostje, vidita se ledvici, praviloma mehur, včasih oba uretra. Kvaliteta preiskave je odvisna tako od tehnike snemanja kot od stanja bolnika - hidracija, čistilna sposobnost ledvic, telesna teža, nekatera zdravila (antacidi, kemoterapija, steroidi, antibiotiki, železo, dekstroza, kontrastna sredstva), hiperkalcemija.

Scintigrafija skeleta je tako imenovana pozitivna scintigrafija, kjer ugotavljamo predvsem patološka kopičenja; čiste osteolize, celo velike, na primer v tankih kosteh kot v medenici in lobanji lahko spregledamo.

Poleg niza benignih kostnih lezij, ki jih odkrijemo s scintigrafijo skeleta, je metoda nepogrešljiva pri odkrivanju metastaz. Glede na stopnjo kopičenja v leziji govorimo o osteoblastičnih, mešanih in čistih osteolitičnih metastazah. V tem spektru radiofarmacevtik najbolj kopičijo metastaze karcinoma prostate, čistih majhnih osteoliz plazmocyoma na scintigramu praktično ne vidimo. Vmes so sicer rentgenološko litične metastaze tumorjev, ki imajo okolno osteoblastično reakcijo in se tako scintigrafsko bolj ali manj dobro prikažejo - na primer tumorji pljuč in dojke. Počasi rastoče metastaze diferenciranih tumorjev ščitnice navadno vidimo kot defekte v sicer normalnem kostnem tkivu; redke od njih imajo okolno osteoblastno reakcijo. Če iščemo metastaze že znanega karcinoma, za katerega vemo, kam in kako metastazira, je odstotek odkritih čistih litičnih lezij precej večji kot pri neznanem karcinomu.

Drobne metastaze, ki še niso prerasle votline kostnega mozga, so ne glede na tip karcinoma scintigrafsko nevidne.

Pri nekaterih tumorjih lahko odkrivamo direktno invazijo tumorja v kosti, na primer karcinom plevre, pljuč, obraznih votlin, rektuma.

Povsem neprimerno je periodično sledenje karcinomov, ki redko ali praktično nikoli ne zasevajo v kosti, na primer ovarialni karcinom ali karcinom vratu maternice. Pač pa v zadnjih letih, odkar je doba preživetja karcinoma področja ORL vse daljša, vse večkrat scintigrafsko odkrijemo njegove metastaze v kosteh.

Stanje kopičenja ali obsežen defekt v vretencu ali dolgih kosteh lahko napove patološko frakturo pri nekaterih karcinomih. Izrazita osteoblastna reakcija pri karcinomu prostate pa tu odpove. Bolnik je lahko ob jasnih patoloških kopičenjih še brez simptomov, v nekaterih zgodnjih primerih je tudi rentgenski posnetek brez posebnosti. Takrat ponovimo rtg. slikanje (in ne scintigrafije skeleta) čez približno šest tednov in tako navadno potrdimo proces v kosti.

Posebno težavo pri odkrivanju metastaz predstavlja solitarna lezija pri še ne zdravljenem karcinomu oziroma pri periodičnih pregledih bolnikov s karcinomom po prvem zdravljenju. Pri znanem karcinomu brez dokazanega ekstraosalnega razsoja je taka lezija v 10 do 15% metastaza, pri znanih ekstraosalnih metastazah v 60%, pri preiskovancih brez znanega karcinoma je verjetnost metastatskega procesa zelo majhna. Pri otrokih je solitarno kopičenje pri 39%

bolnikov metastaza, predilekcijskega mesta v skeletu ni. Pri odraslih je 80% vseh metastaz v aksialnem skeletu, v lobanji 10% in v dolgih kosteh 10%.

Navadno se maligna lezija loči od benigne po obliki, po stopnji kopičenja in po lokalizaciji. Tako na primer izrazito nehomogeno kopičenje na mestu pedikla vretenca najbolj verjetno predstavlja metastazo. Izrazito kopičenje v celem korpusu vretenca ob ciljani anamnezi gre verjetno na račun sveže poškodbe. Čim starejša je poškodba, manj izrazito je kopičenje. Ne gre pa zanemariti dejstva, da pride lahko do poškodbe tudi zaradi solitarne osteolitične lezije v korpusu vretenca, kar pravilno diagnozo dodatno otežuje. Patološko kopičenje med dvema vretencema in v njih še najbolj spominja na infekcijsko obolenje.

Svojevrstno past za zdravnika v nuklearno medicinskem laboratoriju predstavlja "super sken". Le-ta se v majhnih podrobnostih razlikuje od normalnega scintigrama (ledvici se slabo ali sploh ne prikažeta, vse kosti so jasno vidne), v resnici pa gre za difuzno metastatsko prizadetost vsega skeleta. Skoraj difuzno izrazito kopičenje po vsem skeletu lahko poleg metastaz predstavlja tudi razširjeno metabolno bolezen kosti. Slednja navadno bolj prizadene kalvarijo in dolge kosti, medtem ko metastaze bolj aksialni skelet.

Kostne frakture pri osteomalaciji so scintigrafsko zelo podobne razširjenemu metastatskemu procesu. Na to moramo pomisliti, kadar so spremembe bolj ali manj simetrične, malignom pa pri bolniku kljub mnogim preiskavam ni dokazan.

Redko vendar dovolj pogosto, da je potrebno omeniti, vidimo "flare phenomenon". Pri tem fenomenu na predhodnem scintigramu komajda vidne lezije "zažarijo" na kontrolnem scintigramu po terapiji; takrat mlada kostnina živahno nadomešča uničeno metastatsko tkivo. Dobro sodelovanje med terapevtom in laboratorijem navadno reši tudi ta problem.

## **Zaključek**

Na začetku je napisano, da je scintigrafija skeleta izredno občutljiva, vendar nespecifična metoda, zato je potrebno pri "scintigrafsko jasni" tako benigni kot maligni spremembi vedno dodatno rentgensko slikanje in s tem opredelitev lezije. Včasih je potrebno dodati še CT ali NMR.

## **Literatura**

1. Datz F.L., Patch G. G., Arias J. M., Morton K. A. Nuclear Medicine, A teaching file. St. Louis, Baltimore: Mosby, 1992; 21 - 57
2. Maisey M.N., Britton K.E., Gilday D.L., Clinical Nuclear Medicine. London, New York, Tokyo: Chapman and Hall Medical, 1991; 131 - 157

# KLASIČNA RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA SKELETNIH METASTAZ

*Breda Jančar*

## Uvod

Klasična radiološka diagnostika, kljub svojim pomanjkljivostim in kljub drugim diagnostičnim metodam še vedno predstavlja osnovno in najpogostejšo metodo za ugotavljanje kostnih metastaz in njihovih komplikacij.

Večina malignih tumorjev metastazira v skelet, posebno pogoste pa so metastaze pri karcinomu dojke, bronhusa, prostate, ledvice in ščitnice.

Metastaze se lahko pojavijo v katerikoli kosti, vendar so ne glede na vrsto primarnega karcinoma, najpogostejše v aksialnem skeletu, sledijo medenica, rebra, sternum, proksimalni del femurja, humerus, ramenski obroč in lobanja. Mandibula in kosti distalno od komolčnih in kolenskih sklepov ter drobne kosti rok in stopal so redko kdaj mesto metastaz.

V diagnostiki skeletnih metastaz je rentgensko slikanje v primerjavi s scintigrafijo bistveno manj občutljiva, zato pa precej bolj specifična - značilna diagnostična metoda. Z njo potrdimo metastaze, prikažemo tiste, ki so scintigrafsko neme in prikažemo komplikacije, kot so patološke frakture in nestabilnost hrbtenice. Na osnovi začetnih rentgenskih slik ocenjujemo tudi potek bolezni in uspešnost zdravljenja.

Eden od razlogov za manjšo občutljivost rentgenske slike pri iskanju začetnih metastaz je v tem, da se večina metastaz najprej pojavi v intramedularnem delu kosti in se širi proti korteksu. Metastazo vidimo šele takrat ko nastane več kot 50% destrukcija in demineralizacija kosti. Veliko prej sicer vidimo metastazo, ki raste v kortikalnem delu kosti, vendar so te redke. Dva pomembna rentgenološka znaka za začetne metastaze sta zabrisanost pedikla in avulzijska fraktura malega trohantra, če v anamnezi ni travme.

## RAZDELITEV IN RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI METASTAZ

Na osnovi sprememb, ki nastanejo v gostoti in trabekularni gradnji kosti razvrščamo metastaze v tri osnovne tipe

- osteolitične
- osteoplastične ali sklerotične
- mešane metastaze

Osteolitične metastaze delimo še v tri podtipe

- geografske, to so velike solitarne osteolize večje od enega centimetra, dobro vidne z ostro omejenim robom, so počasi razstoče metastaze

- moljasto požrte, so majhne osteolitične, velikosti dva do pet milimetrov, ki se stapljajo v večja področja in imajo nejasno omejene in zabrisane robove
- permeativne - prodirajoče, so zelo številne osteolitične lezije velikosti okoli enega milimetra, običajno so vidne v kortikalnih kosteh, so zelo agresivne in hitro rastoče metastaze.

Na osnovi posameznega tipa metastaz ne moremo sklepati na primarni karcinom, vendar se posamezni tipi pogosteje pojavljajo pri določenih karcinomih. Tako sklerotične metastaze nastajajo predvsem pri karcinomu prostate, pogoste so tudi pri karcinomu dojke, gastrointestinalnega trakta, mehurja, medularnega karcinoma ščitnice in pljuč. Osteolitične metastaze nastajajo pri vseh tipih karcinomov, ekspanzivne osteolize pa so značilne za karcinom ledvice, ščitnice in hepatom, včasih pa so vidne tudi pri karcinomu prostate. Mešani tip metastaz vidimo pri karcinomu dojke in pri karcinomu gastrointestinalnega trakta.

## **TOLMAČENJE RADIOLOŠKIH SPREMEMB**

Na rentgenski sliki pri osteolitičnih metastazah, vidimo najprej znižano gostoto kosti, tanjšanje in izginjanje trabekul, meja med lezijo in zdravo kostjo postane nejasna, robovi lezije so zabrisani. Pri intramedularnih metastazah opazamo nazobčane endostalne robove, pri kortikalnih je nazobčan subperiostalni del ali pa nastane fokalni kortikalni defekt, ki je lahko slabo ali pa dokaj ostro omejen, kar je odvisno od hitrosti rasti.

Osteoblastične ali sklerotične metastaze dajo zadebeljene in grobe trabekule in povečano gostoto kosti. So nudularne, okrogle ali nepravilno lisaste spremembe. Robovi so nejasni, meja proti zdravi kosti je zabrisana ali jasna, lahko se izmenjujejo s predeli normalne kosti. Redko dajejo periostalno reakcijo. Tako kot osteolitične se lahko nahajajo v katerikoli kosti. Diferencialno diagnostične možnosti pri osteoblastičnih metastazah so inzula kompakta, benigna sklerozacija katerekoli etiologije in Morbus Paget.

O mešanem tipu metastaz govorimo takrat, ko so v isti kosti prisotne tako osteolitične, kot osteoblastične.

Izgled metastaz se v teku bolezni spreminja, glede na hitrost rasti, vrste primarnega karcinoma in glede na kost v kateri se nahaja. Tako metastaze v dolgih kosteh v začetku lahko nakazujejo le porušeno arhitekturo trabekul, sčasoma dajejo intenzivnejšo destrukcijo in privedejo do obsežnih osteolitičnih defektov. Najpogosteje se nahajajo intramedularno v meta ali diafizi, pogosto povzročajo patološke frakture. Periostalna reakcija je redka.

Metastaze v lobanji se sicer lahko pojavijo v kateremkoli delu, pogosteje jih opazamo v tabuli interni, tabuli eksterni in v diploe. Običajno kažejo slabo omejene robove, včasih pa so robovi tudi sklerotični. Če so solitarne, jih lahko zamenjamo s hemangiomom, eozinofilnim granulomom in fibrozno displazijo.

V hrbtenici najdemo metastaze pogosteje kot v drugih delih skeleta, največkrat so lokalizirane v torakalni in lumbalni hrbtenici. Na rentgenski sliki povzročajo zabrisanost pedikla, deformiranost terminalnih plošč, prekinjenost prednjega ali zadnjega roba korpus in osteoliza. Subkortikalno ležeče povzročajo kom-

presijo in kolaps vretenca. V začetku je lahko komprimiran le del, kasneje celotno vretenca vse do nastanka vertebre plane. Ob komprimiranem vretencu lahko vidimo mehko tkivno maso, angulacijo in nestabilnost hrbtenice, kar lahko povzroči kompresijo medule spinalis ali kaude ekvine.

Metastaze v rebrih običajno spremlja ekstraplevralna masa oziroma zadebelitev plevre. Poleg razredčitve kosti nastajajo tudi prekinitve robov, pogoste so patološke frakture.

## **Zaključek**

Klasično rentgensko slikanje je, skupaj s scintigrafijo, še vedno metoda, ki diagnosticira največ metastaz, posebno vlogo pa ima tudi pri spremljanju poteka bolezni in ocenjevanju uspešnosti terapije o čemer bomo govorili kdaj drugič. Vrstni red preiskav pri sumu na razsoj v skelet naj bo torej sledeč:

1. scintigrafija,
2. rentgensko slikanje sumljivih sprememb,
3. Pri scintigrafsko solitarnih lezijah, ki jih na rentgenogramu ne vidimo in pri kliničnem sumu na prizadetost mehkih tkiv in hrbtenjače napravimo še CT in MRI,
4. pri multiplih lezijah na scintigramu in negativnem rentgenskem izvidu ponovimo slikanje čez približno šest tednov, ko pričakujemo, da je demineralizacija in destrukcija v kosti dosegla stopnjo, ki je na rentgenski sliki zlahka prepoznavna.

## **Literatura**

1. Galasko CSB. Skeletal metastases. London: Butterworths, 1986: 14-21.
2. Rubens RD. The nature of metastatic bone disease. In: Rubens RD, Fogelman I, eds. Bone metastases: diagnosis and treatment. London: Springer Verlag, 1991: 1-10.
3. Rankin S. Radiology. In: Rubens RD, Fogelman I, eds. Bone metastases: diagnosis and treatment. London: Springer Verlag, 1991: 63-81.
4. Coerkamp EG, Kroon HM. Cortical bone metastases. Radiology 1988; 169: 525-8.
5. Aoki J, Yamamoto I, Hino M et al. Sclerotic bone metastasis: radiologic-pathologic correlation. Radiology 1986; 159: 127-32.
6. Galsko CSB. Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment. Clin Orthop Relat Res 1995; 312: 64-75.



# NEVRORADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU S PARAPAREZO

*Jernej Knific, Nuška Pečarič Meglič, Martin Čerk*

**Ključne besede:** *parapareza; slikovna diagnostika*

## Izvleček

Preživetje bolnikov z različnimi malignimi tumorji, kakovost življenja, posebno pa premičnost, je zelo odvisna od dobre diagnostike in vedno učinkovitejših načinov zdravljenja. Opisane so prednosti in pomanjkljivosti posameznih preiskovalnih slikovnih metod za odkrivanje vzrokov parapareze in na kratko opisane značilne najdbe pri najpogostejših vzrokih parapareze. Preiskovalne slikovne metode so nepogrešljive pri določanju vzrokov nastale parapareze in omogočajo izbiro najustreznejšega zdravljenja in sledenje uspehov zdravljenja.

## Uvod

Pri utemeljenem kliničnem sumu na razrast primarnega tumorja ali tumorskih zasevkov v predelu hrbtenice, ki bodisi pritiskajo na hrbtenjačo ali vanjo vraščajo, so nam od slikovnih preiskovalnih metod na voljo scintigrafija skeleta, pregledni rentgenski (RTG) posnetki hrbtenice v več projekcijah, računalniška tomografija (CT), mielografija in CT po mielografiji, digitalna subtraksijska (DSA) spinalna angiografija ter magnetna resonanca (MR).

Naglo nastale okvare hrbtenjace, ki so posledica razraščanja tumorja v sami hrbtenjaci ali pa v okolnih tkivih, so ob uspešnem zdravljenju reverzibilne v kratkem časovnem obdobju po njihovem pojavljanju. V okviru nevroradiološke diagnostike na našem inštitutu je zato za take primere uvedena služba stalne pripravljenosti.

Izboljšave kirurških tehnik in izboljšave ostalih načinov zdravljenja zahtevajo čedalje več podatkov o naravi in širjenju tumorjev. Nevroradiološka diagnostika tumorjev v predelu hrbtenice, posebno pa še hrbtenjače je z uvedbo MR na tem področju prinesla največ pomembnih novosti.

## Slikovne preiskovalne metode

**Pregledni RTG posnetki hrbtenice:** potrebni so na začetku prav vsakega nevroradiološkega diagnostičnega postopka. Omogočajo nam odkrivanje primarne tumorske rašče in metastaz v kostnih elementih hrbtenice in določitev prizadetega nivoja hrbtenice. Na njih so vidne tudi druge patološke spremembe, ki lahko povzročajo podobne simptome kakor tumorska rašča.

**CT hrbtenice:** posreduje dragočene dodatne podatke v primeru nejasnih sprememb, odkritih na preglednih RTG slikah hrbtenice. Dobro prikaže ekstraspiralno razširjenost tumorja in rast tumorja v hrbtenični kanal, brez KS v likvorskih prostorih pa s to preiskavo težko ugotovimo utesnitev hrbtenjače ali vraščanje tumorja v hrbtenjačo.

**Mielografija:** Omogoča natančen pregled likvorskega prostora od višine kranio-cervikalnega prehoda do konice terminalne vreče. Posebno dobro prikaže živčne korene in korenske rokavčke.

Do uveljavitve MR je bila najpomembnejša nevro-radiološka diagnostična slikovna metoda, ki je omogočala odkrivanje tumorjev hrbtenice (hrbtenjače in hrbteničnega kanala).

Njene pomanjkljivosti so naslednje: pri bolniku, kjer tumor onemogoči izpolnitev subarahnoidnega prostora s kontrastnim sredstvom (KS), prikaže pri lumbalni aplikaciji KS samo spodnji nivo tumorja in je za popoln prikaz tumorja ali višje ležečih tumorjev potrebna še subokcipitalna aplikacija KS. Mielografija prikaže samo zunanji obris hrbtenjače, nič ne pove o spremembah hrbtenjače, prav tako ne prikaže področja distalno od korenskega rokavčka.

**CT po mielografiji:** pokaže od kod tumorska masa vrašča v hrbtenični kanal, prizadetost kostnih elementov in odrinjeno ter utesnjeno hrbtenjačo ali živčne korene, včasih celo pokaže vraščanje v te strukture. Kadar se pri mielografiji ustavi KS v področju najizrazitejšega pritiska na duralno vrečo, včasih CT po mielografiji pokaže KS v likvorskih prostorih proksimalno od tega mesta in omogoča oceno prizadetosti hrbtenjače in pravega nivoja spremembe. Mielografija s CT ostaja najbolj povedna preiskava pri bolnikih, pri katerih MR preiskave iz različnih razlogov ni mogoče izvesti.

**DSA spinalna angiografija:** z njo prikažemo prekrvitev tumorja in na podlagi rezultatov te preiskave je možna odločitev o morebitni embolizaciji tumorja (Slika 1A). Transkateterska embolizacija tumorja je bodisi predoperativna zaradi zmanjšanja krvavitve med operacijo ali paliativna zaradi zmanjšanja obsega tumorja in upočasnitve njegove rasti. Spinalna angiografija pred predvideno operacijo je potrebna tudi zaradi prikaza višine izstopišča pomembne arterije radikulomedularis (a. Adamkiewicz), ki polni sprednjo spinalno arterijo in prehranjuje spodnjo torakalno, lumbalno hrbtenjačo in filum terminale. A. radikulomedularis ima lahko zelo spremenljiv potek, vendar najpogosteje izstopa iz levostranske interkostalne arterije od višine devetega do dvanajstega prsnega vretenca. Možne so različice, kot je izstopišče iz ene od lumbalnih arterij ali pa prisotnost dveh radikulomedularnih arterij (1) (Slika 1B).

**MR:** ta najnovejša slikovna preiskovalna metoda je prinesla največji napredek ravno v prikazu patoloških sprememb v hrbtenjači. Omogoča prikaz v več ravninah tako hrbtenjače kakor tudi subarahnoidnega in epiduralnega prostora, paraspinalnega področja in kostega mozga ter kostnih elementov. Za uspešno izvedbo MR preiskave je potrebno kar se da popolno mirovanje preiskovanca, kar pa pogosto prav zaradi njegove bolezni težko dosežemo za dalj časa. Pregledna slika celotne hrbtenice na T1 sekvencah po intravenozni aplikaciji KS omogoča določitev prizadetih nivojev, ki jih nato lahko bolj natančno dodatno pregledamo. Vsi ti postopki podaljšujejo čas preiskave in zato

poskušamo z vsemi prej navedenimi nevroradiološkimi slikovnimi preiskovalnimi metodami kar se da natančno opredeliti višino prizadetih mest na hrbtenici in jih nato usmerjeno pregledati z različnimi MR sekvencami v različnih ravninah.

Na T2 sekvencah je dobro viden izrazit signal edema tkiva ob tumorski rašči, pogosto je težko ločevati cistična področja tumorja od solidnega dela. Na T1 sekvencah po intravenozni aplikaciji KS se navadno izrazito ojača signal intramedularno in ekstramedularno ležečega tumorja.

MR preiskave ni mogoče opraviti pri bolnikih z vstavljenim srčnim vzpodbujevalcem. Prav tako ta preiskava ni možna pri bolnikih, ki imajo v telesu paramagnetne kovinske tujke (šrapneli, osteosintetski materiali). Preiskovance, ki jih je strah zaprtega prostora, pregledujemo po primerni sedaciji ali v splošni anesteziji.

### **Najpogostejši vzroki parapareze**

**Metastaze:** so najpogostejši ekstraduralni maligni tumor hrbtenice pri odraslih - pri obdukciji bolnikov, ki umro zaradi razsoja malignoma, jih najdemo v 15 - 40 % (2). Telo vretenca je najpogostejše mesto ugnezdenja metastaze, od koder nato vrašča v pedikle in zadajšnje elemente vretenca. Najpogostejši primarni tumorji so karcinom dojke, bronha ali prostate in predstavljajo nekako polovico vseh. Pogostejši so limfom, melanom, ledvični karcinom, sarkom in multipli mielom (3). Pri naših preiskovancih pa se med pogostejšimi primarnimi tumorji pojavlja še karcinom debelega črevesa.

Pri otrocih najpogosteje metastazirajo v hrbtenico Ewing sarkom in nevroblastom, sledi osteogeni sarkom, rabdomiosarkom, Mb. Hodgkin, sarkom mehkih tkiv in germinativni tumorji.

Pregledni RTG posnetki hrbtenice navadno odkrijejo destrukcijo kostne substance, CT prizadetega področja prikaže tudi vraščanje v spinalni kanal in paravertebralno. Mielografija odkrije nivo utesnitve hrbtenjače, CT po mielografiji dobro prikaže vraščanje v spinalni kanal in stopnjo utesnitve hrbtenjače. Spinalna angiografija pri sumu na dobro prekrvljeno metastazo prikaže širše arterije za prekrvitev tumorja. Možna je embolizacija tumorja s primernim embolizacijskim materialom prek uvedenega intraarterialnega katetra kot pre-doperativna priprava ali paliativen poseg za odpravo težav (4).

Na MR posnetkih je na T1 sekvencah signal v difuznih osteolitičnih metastazah najpogosteje slab, posebno je to opazno v primerjavi z okolnim neaktivnim maščobno spremenjenim kostnim mozgom, ki ima na T1 sekvencah izrazit signal. Na T2 sekvencah je signal iz metastaz zaradi večje vsebnosti vode močan (2). Na T1 sekvencah po KS je signal v metastazi lahko močnejši, v nekaterih metastazah po KS ni zaznati ojačenja signala, pri istem bolniku se signal v metastazah po KS različno ojača.

MR običajno omogoča tudi razpoznavo benigne kompresijske frakture korpusa vretenca, saj je na vseh sekvencah signal kostnega mozga iste intenzitete kakor signal preostalih normalnih vretenc. Pri patološki frakturi, ki je posledica metastaze, je na T1 sekvencah vidna nizka intenziteta signala kostnega mozga in na T2 sekvencah visoka intenziteta signala istega tkiva (5) (Slika 2).

Diferencialno diagnostičen problem je včasih discitis in posledični epiduralni absces, posebno še tuberkulozne geneze. V teh primerih nam je v pomoč dejstvo, da se vnetni proces prične v medvretenčnem prostoru, saj se bakterije naselijo po hematogeni poti v terminalno ploščo vretenca in od tam uničujejo strukture medvretenčne ploščice in sosednjih vretenc. Na preglednih slikah hrbtnice in na CT hrbtnice je ob obsežni destruktiji kostnine korpusa vretenca vidna osteosklerotična reakcija v okolni kostnini in paravertebralna mehko tkivna tvorba. Na MR posnetkih je na T1 sekvencah šibek signal v prizadetem medvretenčnem prostoru, na T2 sekvencah je signal v istem področju zaradi edema zelo močan. Po KS je na T1 sekvencah izrazito močan signal prizadetega intervertebralnega prostora, terminalnih plošč korpusov sosednjih vretenc in paravertebralne mehko tkivne mase (6) (Slika 3).

Intraduralno se metastaze razrastejo na duralni ovojnici, na leptomeningah in le redko v sami hrbtnjači. Zaradi daljšanja dobe preživetja bolnikov s karcinomom in tudi zaradi uvajanja MR se povečuje število odkritih metastaz v tem področju, vendar predstavljajo bolniki z metastazami v hrbtnjači približno tri odstotke vseh bolnikov z metastazami. Na MR so te metastaze najbolj prikazane na T1 sekvencah po KS, saj se običajno v metastazah pojavi zelo močan signal.

**Nevrinom (Schwannom):** običajno zajame eno samo, najpogosteje zadnjo korenino hrbtnjačnega živca. Najpogosteje se nahajajo intraduralno ekstramedularno, redkeje samo ekstraduralno, še redkeje ekstraduralno in intraduralno in zelo redko še intramedularno.

Na pregledni sliki hrbtnice je lahko zadnja stena telesa vretenca polkrožno izjedena, intervertebralni foramen je razširjen. Na CT posnetkih je viden kot paraspinalna masa ali pa masa v spinalnem kanalu. Pri mielografiji je vidna utesnitev duralne vreče in hrbtnjače, na CT po mielografiji pa širjenje mase v intervertebralni foramen in odrinjeno hrbtnjačo.

Na MR posnetkih je na T1 sekvencah intenziteta signala tumorja v primerjavi s signalom mišic povečana, na T2 in PD sekvencah pa je signal iz področja tumorja zelo ojačen, v tumorju so pogosto vidna področja manj izrazitega signala. MR omogoča natančen prikaz odrinjenosti in utesnitve hrbtnjače. Po KS je na T1 sekvencah signal v področju tumorja izrazito in enakomerno ojačen, dobro je prikazan tudi del tumorja v hrbtnjači (7) (Slika 4).

**Gliomi:** s slikovnimi preiskovalnimi metodami je razlikovanje med astrocitomom in ependimomom nemogoče. Za gliome je značilna vretenasta solidna tkivna zadebelitev hrbtnjače, ob kateri so kranialno in kaudalno pogosto vidne peritumoralne ciste. Zaradi rasti tumorja se pojavi tudi hidromielija.

Na preglednih posnetkih hrbtnice je lahko vidna erozija pediklov vretenc ali pa zadnje površine telesa vretenca. Mielografija in CT prikažeta vretenasto razširitev hrbtnjače ali filum terminale, velikost te mase in utesnitev okolne hrbtnjače. Na MR posnetkih je na T1 sekvencah signal v tumorju manj intenziven ali enake intenzitete kakor okolna hrbtnjača, na T2 sekvencah je signal tumorja ojačen, vendar je pogosto težko razlikovati med samim tumorjem in edemom okolnega tkiva. Po KS je na T1 sekvencah signal tumorja ojačen,

meja med tumorjem in okolnim zdravim tkivom pa je pogosto še vedno slabo ločljiva, kar še posebno velja za astroцитom (8) (Slika 5).

### Zaključek

Nevroradiološke preiskovalne metode so nepogrešljive pri diagnosticiranju vzrokov pareze pri onkološkem bolniku. Glede na klinično sliko izberemo takšno zaporedje preiskav, ki najhitreje pripelje do odkritja vzroka nastale parapareze in omogoči pravilno zdravljenje. V različnih bolnišnicah v Sloveniji so na voljo različne slikovne preiskovalne metode in le v nekaj centrih je trenutno mogoče izvesti celoten diagnostični postopek, vključno z MR preiskavo, kadar je ta na mestu.

A

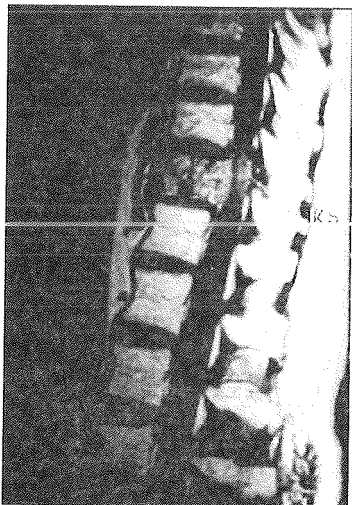


B

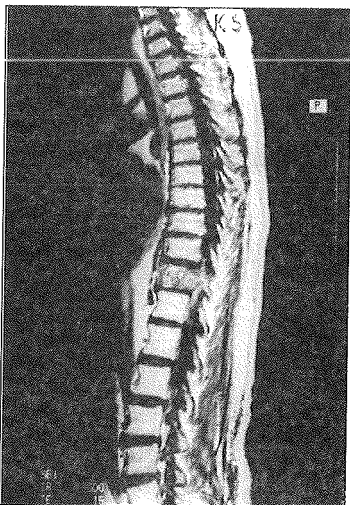


**Slika 1.** Spinalna DSA: A) patološka tumorska vaskularizacija metastaze v osmem prsnem vretencu. B) arterija Adamkiewicz s sprednjo spinalno arterijo.

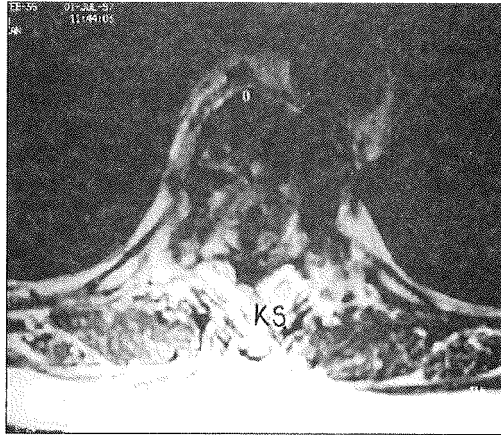
**Slika 2.** Metastaza desetega prsnega vretenca: A) MR pregledna slika spinalnega kanala v sagitalni ravnini - T1 sekvenca po aplikaciji KS. Izrazit signal v tumorski formaciji, ki vrašča v spinalni kanal: B) v detailnem prikazu je vidna utesnjena hrbtenjača: C) v prečnem prerezu je viden tumor, ki skoraj v celoti obrašča in utesnjuje hrbtenjačo: D) CT po mielografiji: tumor utesnjuje hrbtenjačo, ki jo obdaja s KS opacificiran likvor.



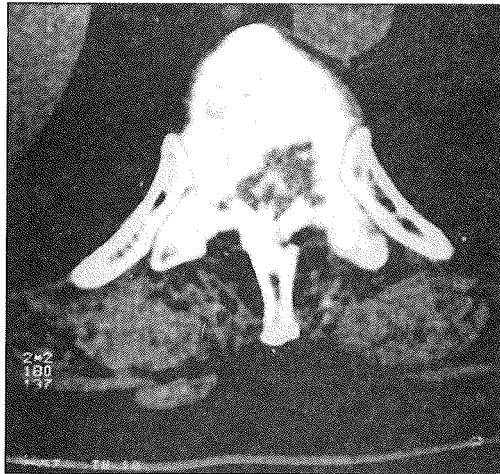
2B



2A

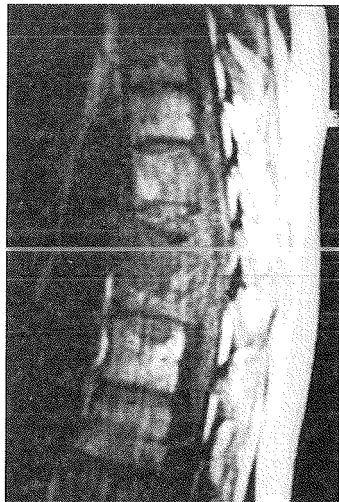


2C

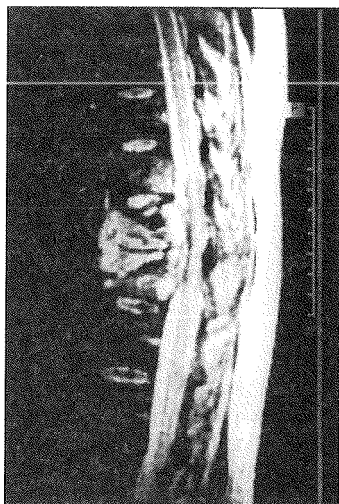


2D

**Slika 3.** TBC discitis z abscesom v področju enajstega in dvanajstega prsnega vretenca - MR v sagitalni ravnini: A) T1 sekvenca: znižano telo sosednjih vretenc, zabrisane konture terminalnih ploskev, v epiduralni prostor hrbtenjačnega kanala se od spredaj boči ekstraduralna ekspanzivna tvorba in utesnjuje hrbtenjačo in se širi tudi pred telesi vretenc; B) T2 sekvenca: izrazit signal zaradi edema v vnetnih spremembah.



3A



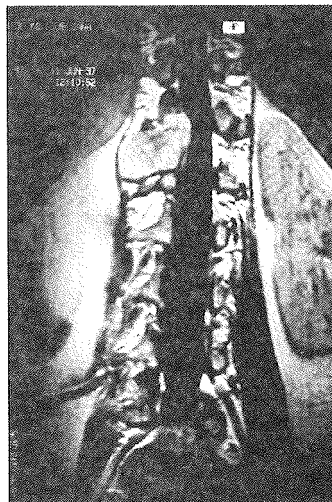
3B



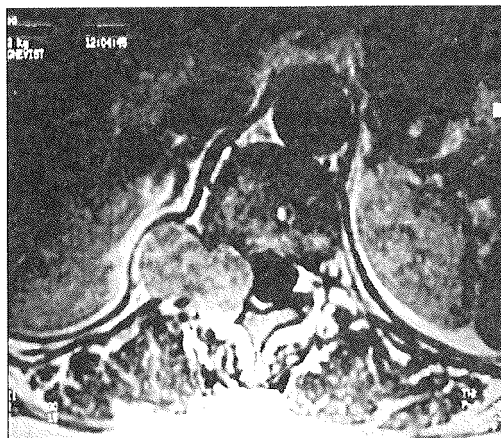
**Slika 4.** Schwannom na desni strani v področju enajstega in dvanajstega prsnega vretenca - MR spinalnega kanala, T1 sekvenca po aplikaciji KS: A) v sagitalni ravnini je viden izrazit signal v dobro omejeni tumorski tvorbi, ki vrašča v spinalni kanal; B) prikaz istega tumorja v koronarni ravnini - tumor se boči v spinalni kanal in z desne strani utesnjuje hrbtenjačo; C) prikaz tumorja in utesnitve spinalnega kanala v transverzalni ravnini.



4A

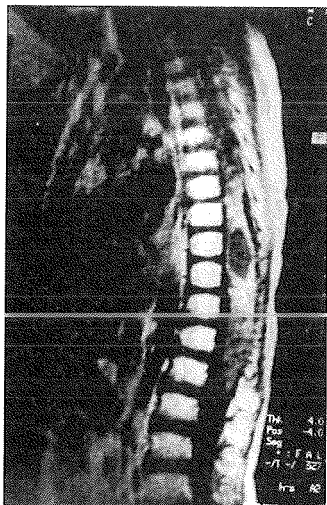


4B

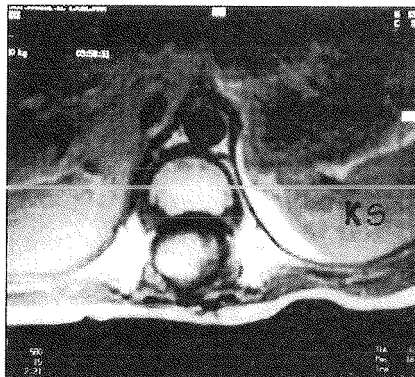


4C

**Slika 5.** Tumor v hrbtenjači - MR spinalnega kanala, T1 sekvenca po aplikaciji KS: A) v sagitalni ravnini je viden delno soliden, delno cističen tumor, v katerem je signal izrazit. Hrbtenjača je v tem področju vretenasto razširjena; B) v transverzalni ravnini prikazan solidni del tumorja.



5A



5B

## Literatura

1. Hurst RW. Spinal vascular disorders. In Atlas SW ed. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven,1996: 1387-1412.
2. Kamholtz R, Sze C. Current imaging in spinal metastatic disease, *Semin Oncol* 18:158-169,1991.
3. Sze G. Neoplastic disease of the spine and spinal cord. In Atlas SW Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven,1996: 1339-1385.
4. McAllister VL, Kendall BE, Bull JW. Symptomatic vertebral hemangiomas. *Brain* 1975;98:71-80. Baker LL,
5. Goodman SB, Perkasch I et al: Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assesment with conventional spin-echo chemical shift and STIR MR imaging, *Radiol* 174:495-502,1990
6. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology The requisites*. St.Louis: Mosby-Year Book, 1994: 477-79.
7. Scotti G, Scialfa G, Colombo N, Landoni L. MR imaging of intradural extramedullary tumors of the cervical spine. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:1037-1041.
8. Parizel PM, Baleriaux D, Rodesch G, et al. GD-DTPA enhanced MR imaging of spinal tumors. *AJNR* 1989; 10:249-258.

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PATOLOŠKIH FRAKTUR HRBTENICE ZARADI METASTAZ

*Velimir Jankovič, Ivan Štraus, Miloš Vesel*

## **Izvleček**

Incidenca metastaz v spinalnem kanalu je dokaj velika in je več kot 15% vseh tumorjev centralnega živčnega sistema. Pri bolnikih z rakastimi obolenji skoraj 10% teh metastaz leži epiduralno, medtem ko so intramedularne in intraduralne metastaze veliko redkejše. Kirurško zdravljenje spinalnih metastaz ne vpliva veliko na bolnikovo preživetje, pač pa omogoča kakovostnejše življenje, seveda če je kirurški poseg pravočasen, nevrološka simptomatika šele v začetku, motiliteta dokaj ohranjena in pri bolnikih brez motenj sfinktrov.

Pogosto je kirurška terapija kombinirana z radioterapijo pred operativnim posegom ali po njem. Pri bolnikih s sfinkterskimi motnjami, paraplegijo ali tetraplegijo je operativna terapija nesmiselna. Prav tako je operativna terapija nesmiselna pri bolnikih, pri katerih je pričakovano preživetje manjše od 4 mesecev.

Pri lateralni kompresiji nevrlnih elementov zadoščajo laminektomija in dekompresija ter transpedikularna fiksacija. Če je propagacija tumorske metastaze z ventralne strani, je potrebna tudi transtorakalna ali transabdominalna dekompresija. V tem primeru je nujna odstranitev z metastazo okvarjenega korpusa vretenca, nadomestitev kostnega defekta s kostnim transplantatom in dodatna fiksacija z vijaki in ploščo.

Postoperativno se je nevrološka simptomatika izboljšala ali ostala nespremenjena pri skoraj 65% operiranih bolnikov. Regresijo bolečinskega sindroma, ki je bil prisoten pred operativnim posegom, smo zasledili v 90%. Pri treh bolnikih je bila prisotna komplikacija zaradi slabega zaraščanja operativne rane, v enem primeru smo morali dodatno operativno intervenirati zaradi lokalnega postoperativnega vnetja.

## **Uvod**

Običajne poti širjenja metastaz so hematogene in perkontinuitatem. Običajna pot širjenja metastaze v korpus vretenca je hematogena z erozijami skozi pedikle in subsekvantnim širjenjem v epiduralni prostor. Lahko se metastaze širijo inicialno v lateralni ali posteriorni segment spinalnega kanala. Lokalizacija metastaz je proporcionalna dolžini segmenta medule spinalis. V 50 do 60% so metastaze v torakalnem delu hrbtenice. Večinoma so le-te epiduralno, v 2 do 4% intraduralno in manj kot v 2% intramedularno.

Prvi simptom pri skoraj 90% bolnikov z epiduralnimi metastazami je bolečina. Bolečina je lahko fokalna, radikularna, v torakalni regiji večinoma bilateralna.

Bolečina eksacerbira pri gibanju, pri ležanju, pri fleksiji vratu, pri gibanju nog ter pri kašljanju in napanjanju.

Posledica kompresije nevrčnih elementov so slabost v okončinah in občutek otrplosti, parestezije in avtonomne motnje (obstipacija, impotenca, motnje sfinktrov).

Večji nevrološki deficit ima postoperativno prognozično slabše možnosti za izboljšanje in regresijo nevrološke simptomatike. Večji del bolnikov je imel v času pričetka diagnostičnih postopkov slabost v okončinah, nekaj jih je bilo že paraparetičnih v 2 primerih pa je nastopila popolna paraplegija. Zasedili smo, da je od začetka prvih simptomov oziroma pojava bolečinskega sindroma do pričetka diagnostičnih postopkov povprečno preteklo približno 2 meseca. Opazili smo tudi, da je prognozično nepomembno, ali je metastaza v predelu medule spinalis, konusu ali v kavdi ekvini.

Tudi pri naših bolnikih smo ugotovili, da je primarni tumor najpogosteje v pljučih, v dojki, v manjši meri v prostati, kar je podobno, kot v literaturi v veliko večjih serijah, ki so objavljene.

### **Klinična slika**

Prvi simptom metastatske spinalne kompresije je bolečina. Več kot 90% bolnikov navaja bolečino kot prvi simptom. Bolečnost je lahko samo lokalna.

Ko metastaza pritiska na korenino, je bolečina radikularna. Pogosto je unilateralna, v torakalnem delu pa bilateralna. Pri metastatskem zajetju spodnjega dela cervikalne hrbtenice oziroma cerviko-torakalnega prehoda ima premikanje glave in vratu sproži bolečino, ki je večinoma radikularna.

Torakalne metastaze povzročajo obojestransko radikularno bolečino, ki jo izzovejo gibi upogibanja tega segmenta, napanjanje in kašljanje. Če metastaza pritiska na nevrčne elemente v predelu konus medularisa, je bolečina simetrična in izžareva v področje perineuma, medtem ko je pri kompresiji kavde ekvine ponavadi radikularna.

Parestezije se pojavijo dokaj hitro. Včasih so združene z diskretnimi znaki okvare dolgih motoričnih prog. Pri naraščanju kompresije so že prisotni grobi nevrološki deficiti, odsotnost normalnih refleksov in nastanek patoloških. V mišicah okončin se postopoma javlja slabost, gibljivost postane zaradi slabosti mišic le nakazana.

Motnje kontrole uriniranja in defeciranja ter impotenca so znaki že hude okvare hrbtenjače. Po tej fazi dokaj hitro nastopi odsotnost voljnih mišičnih kontrakcij ter izpad senzibilitete distalno od mesta kompresije.

### **Diagnostični postopki**

Pravočasno izpeljani diagnostični postopki v veliki meri vplivajo na potek nadaljnjega zdravljenja.

Bolj zgodnja diagnoza pomeni hitrejše terapevtske ukrepe. Dobra anamneza, lokalizacija mesta primarne bolečine in eventuelno že znano in zdravljeno tumorsko obolenje drugje, pospeši in skrajša diagnostične postopke.

Že nativno RTG slikanje v AP in lateralni projekciji hrbtenice nam včasih pokaže neposredne znake metastatskega procesa ekstraduralno. Včasih so to erozije pediklov, patološka kompresijska fraktura vretenca in skleroza korpusa vretenca. Osteolitične spremembe skeleta so prisotne npr. pri metastazah karcinoma prostate, mielomov in pri raku dojke. Za dodatno informacijo in v primeru, da smo v dilemi, nam nativne RTG slike ne zadostujejo in zaradi tega napravimo še tomografsko slikanje skeleta na mestu, kjer sumimo na metastazo skeleta.

Scintigrafija skeleta nam veliko pove o lokalizaciji metastaze in obsežnosti, je neagresivna diagnostična metoda, vendar včasih pozitivna tudi, če ne gre za metastazo.

Mielografija spinalnega kanala nam pomaga pri še natančnejši lokalizaciji metastaze, zlasti če gre za pritisk na korenine in je radikularna bolečina eden od prvih simptomov. Poleg tega nam pokaže obsežnost tumorja, predvsem če je pri aplikaciji kontrasta stop distalno in je nato napravljena še subokcipitalna mielografija. Ta nam pokaže zgornjo mejo oviranega pretoka kontrastnega sredstva oziroma zgornjo mejo, do katere sega metastatski proces. Poleg tega pri subduralni aplikaciji kontrasta lahko vzamemo vzorec likvorske tekočine za citološko preiskavo. V primeru, da je le-ta pozitivna, imamo že informacijo o naravi metastaze in verjetnem viru oziroma primarnem tumorju.

V praksi mielografsko preiskavo kombiniramo še s CT preiskavo spinalnega kanala v višini, kjer je bil oviran pretok kontrastnega sredstva. CT preiskava nam natančno pove kakšna je utesnitev spinalnega kanala, ali so zajeti tudi koreni in v kakšni meri je destruirano telo vretenca.

Magnetno-resonančna preiskava pove veliko več o stopnji pritiska na nevralne elemente, manj pa o okvari skeleta. Poleg tega pokaže tudi morebitni origo, zlasti pri pljučnih metastazah in posebej v lumbalni regiji, če so metastaze razširjene tudi na druge abdominalne organe.

## **Zdravljenje**

Ekstraduralne metastaze zdravimo lahko s kemoterapijo, radioterapijo in kirurško. Pri bolnikih z minimalno nevrološko simptomatiko je onkološko zdravljenje bolj uspešno, saj je istočasno usmerjeno na zdravljenje primarnega tumorja in metastaze. Efekt terapije je podoben kot pri laminektomiji. Tudi možnost komplikacij je veliko manjša kot pri kirurškem zdravljenju.

Pri odločitvi o kirurškem zdravljenju smo upoštevali pričakovano preživetje bolnika in nevrološko simptomatiko. Po Brice in MacKissock-ovi klasifikaciji je operativna indikacija nedvomna pri bolnikih iz I. in II. skupine (tabela). Pri bolnikih iz III. skupine je kirurška indikacija relativna in je odvisna od splošne bolnikove kondicije, pričakovanega preživetja in uspešnosti kirurške terapije

oziroma predvidene regresije nevrološke simptomatike. Bolnikov iz IV. skupine nismo operirali.

**Tabela:** Stopnje spinalne funkcije pri spinalnih metastazah

SKUPINA	OPIS FUNKCIJE
I.	možnost hoje
II.	možnost premikanja okončin, ne obvlada gravitacije
III.	nezadosten ostanek motorične in senzibilitetne funkcije
IV.	distalno od okvare ni motorične, senzibilitetne in sfinkterske funkcije

Pomemben je čas od nastanka prvih simptomov do operativnega posega. Pri zelo hitrem napredovanju nevroloških simptomov, kljub kortikosteroidni terapiji, nismo kirurško intervenirali. Prav tako se nismo odločili za operativno terapijo pri kahektičnih bolnikih.

Cilj kirurškega zdravljenja je ustaviti napredovanje nevroloških izpadov, lajšanje bolečin in omogočenje kvalitetnega preživetja.

Pri bolnikih, pri katerih je pričakovati večjo nestabilnost po laminektomiji, le-ta ne zadostuje. Zaradi tega smo pričeli s kombinirano metodo laminektomije in dorzalne fiksacije.

Laminektomija je predvsem usmerjena na dekompresijo nevrálnih elementov in odstranitev vidnega dela metastaze. Z dorzalno fiksacijo povrnemo kostnemu delu hrbtenice biomehansko stabilnost.

V torakalnem in lumbalnem predelu smo na začetku uporabljali fiksacijo s Haringtonovimi palicami, pozneje s tehničnim razvojem fiksaterjev smo pričeli uporabljati transpedikularni fiksater po Dicku in SS ali USIS sistemu transpedikularne fiksacije.

Pri nekaterih bolnikih s kolapsom telesa vretenca smo dorzalno fiksacijo dopolnili še s sprednjo transtorakalno ali transabdominalno korporektomijo. Del ali celotno telo vretenca smo zamenjali s kostnimi transplantati ter nato še dodatno utrdili vretenca oziroma ta segment s ploščico in vijaki.

Poleg odstranitve metastaze, ki povzroča kompresijo nevrálnih elementov, je prednost kirurške terapije tudi v tem, da ni nevarnosti kolapsa kostnih delov in je bolnik takoj po operativnem posegu zmožen intenzivne fizikalne terapije.

## **Zaključek**

Pravočasno ugotovljena metastaza v spinalnem kanalu pri bolnikih z relativno blago nevrološko simptomatiko zagotavlja veliko uspešnost kirurške terapije in skoraj zanemarljive postoperativne komplikacije. Poleg histološke narave tu-

morja sta pomembni tudi razsežnost metastaz ter velikost prizadetega dela kostnega segmenta hrbtenice.

Predhodno lokalno obsevani bolniki so po operativnem posegu hitreje okrevali, vendar so pri teh bolnikih intraoperativne težave veliko večje zaradi adhezij in dodatne krvavitve iz obsevanih žil. Pri teh bolnikih je tudi nevrološka simptomatika hitreje regresirala ali ostala nespremenjena, povečala se je slabost zaraščanja tkiva, tako da so se pri teh bolnikih kirurške rane težko celile.

Kombinirani onkološka in kirurška terapija sta pri bolnikih s spinalnimi metastazami uspešni glede na napredovanje nevrološke simptomatike in preživetja. Predoperativno ali postoperativno obsevanje in kemoterapija, združena s kirurško terapijo, zagotavljata tudi hitro vključevanje bolnika v rehabilitacijo in hitro vključitev v normalno življenje, kar je pri teh bolnikih pomembno tudi zaradi psiho-socialne rekonvalescence.

# RADIOTERAPIJA IN SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PARAPAREZO ZARADI MESTAZ

*Alenka Vodnik-Cerar*

## **Izvodček**

5 % bolnikov med svojo maligno boleznio razvije znake prizadetosti hrbtenjače (10 % vratne hrbtenjače, 70 % prsne in 20 % ledvene).

V večini primerov gre za metastazo v telesu vretenca, ki je zaradi te metastaze zdrsnilo v epiduralni prostor in povzročilo kompresijo. Ta vrsta metastaziranja je običajna pri pljučnem raku, raku na dojki, na prostati, hipernefromu in raku črevesja.

V manjšem številu pa je kompresija hrbtenjače posledica hematogene metastaze v tem prostoru. Običajno gre za lokalizacijo NHL.

## **Klinična slika**

Pri klinični sliki ločimo dva tipa nevrološke okvare:

1. Počasi nastajajoča parapareza s slabostjo mišic in bolečinami, ki trajajo nekaj tednov. Epiduralna metastaza počasi raste ali metastaza z vretencem počasi zdrsne v epiduralni prostor.
2. V nekaj dneh ali urah nastane paraplegija s sfinkterskimi motnjami. Ta vrsta parapareze oziroma paraplegije je posledica okluzije vertebralne arterije zaradi hitro nastale kompresije metastatično prizadetega vretenca. V 48 urah je ta paraplegija dokončna in ireverzibilna.

## **Diagnoza**

Nevrološki pregled postavi sum na pritisk medule spinalis, rtg-ska slika je običajno negativna. Povsem jasno se ta metastaza vidi v epiduralnem prostoru v CT preiskavi, ki jo kombiniramo z mielografijo in z MRI.

## **Prognoza**

Na podlagi klinične slike lahko s precejšnjo gotovostjo določimo, v katero smer se bo ta simptomatika razvijala.

1. **Ugodna prognoza**, kjer predvidevamo 100% remisijo oziroma izginotje simptomov. Ugodno prognozo ima počasi nastajajoča parapareza, ki ne povzroči sfinkterskih motenj. To so običajno lokalizacije limfoma ali mieloma v epiduralnem prostoru.
2. **Srednje ugodna prognoza** s 30 % možnosti remisije. To so lokalizacije metastaze nad petim prsnim vretencem in so povzročene običajno z metastazo raka dojke ali prostate v telesu vretenca.



3. **Prognostično neugodna simptomatika**, kjer je manj kot 15 % možnosti re-misije. To je parapareza oziroma paraplegija, ki jo spremljajo sfinkterske motnje in nastane v nekaj urah ali nekaj dneh. To so metastaze v vretencih, povzročene z adenokarcinomom pljuč ali hipernefroma.

## Terapija

Pri nastajajoči paraparezi takoj uvedemo kortikosteroidno terapijo, predvidoma v zelo visokih dozah, tudi po 40 mg Dexametasona na 24 ur.

Nadaljnji ukrep je odvisen od tipa malignoma, ki je povzročil to paraparezo in od načina nastanka parapareze. V kolikor je parapareza posledica lokalizacije NHL, neuroblastoma ali multiplega mieloma v epiduralnem prostoru, zadošča ob kortikosteroidni terapiji ciljano obsevanje.

Manj uspešno je obsevanje pri paraparezi, ki je povzročena z metastazami raka dojke in mikrocelularnega raka pljuč.

V kolikor je parapareza povzročena z metastatskimi lokalizacijami adenocarcinoma črevesja, hipernefroma ali malignega melanoma, je uspešna le **laminektomija**, ker naredi takojšnjo dekompresijo spinalnega prostora. Za to kirurško intervencijo se odločamo skupaj z nevrokirurgi in travmatologi, vendar so indikacije za njo jasno postavljene:

- pričakovana življenjska doba vsaj nekaj mesecev,
- paraplegija ne traja več kot en dan in
- parapareza brez sfinkterskih motenj

Nekaj dni po operaciji priključimo še obsevanje, da preprečimo lokalni recidiv, ker operacije velikokrat ni moč šteti za radikalno.

Obsevamo z dozami 3 ali 4 Gy dnevno, do skupne doze 27 ali 24 Gy ob podpori kortikosteroidne terapije.

Kemoterapija je indicirana v primeru, ko gre za senzibilen tumor, vendar bolj zaradi lokalizacije bolezni, ki je v telesu. Metastaze v epiduralnem prostoru in v vretencih zahtevajo najprej lokalno ciljano zdravljenje z operacijo, obsevanjem ali obojem.

Citostatske sheme so odvisne od histološke slike primarnega procesa. Pri malignem limfomu uporabljamo shemo CHOP, pri multiplemu mielomu AP in pri dojki CMF ali kombinacijo z antraciklini.

Dokončna paraplegija, ki nastane zaradi metastaz v hrbtenci, pomeni za bolnika izjemno poslabšanje kakovosti življenja.

## Zaključek

Splošni zdravniki so prvi, ki naletijo na bolnika z začetnimi nevrološkiimi znaki in bolečinami v hrbtu.

Zelo pomembno je, da ob tej simptomatiki pomislijo na možnost metastaz v epiduralnem prostoru in **bolnika takoj napotijo k onkologu**.

## Literatura

1. Baleriaux D: Spinal cord tumors. In Jeanmart L (ed): Tumours, p 39. Berlin, Springer-Verlag, 1986
2. Connly ES: Spinal cord tumors in adults. In Xyouman JR (ed): Neurological Surgery, 2nd ed, p 3196. Philadelphia, WB Saunders, 1982
3. Greenwood J Jr: Spinal cord tumors. In Youman JR (ed): Neurological Curgery, 2nd ed, p 1514. Philadelphia, WB, Saunders, 1982
4. Henson RA, Urich H: Involvement of the vertebral column and the spinal cord. In Cancer and the Nervous System, pp 120-154. Oxford, Blackwell, 1982

# REHABILITACIJA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA Z NEVROLOŠKIMI IZPADI

Tatjana Škorjanc

**Ključne besede:** *kompleksna rehabilitacija, popolna in nepopolna okvara hrbtenjače*

## Izvleček

V prispevku je predstavljena rehabilitacija onkoloških bolnikov z okvaro hrbtenjače in triletno izkušnje (1994 - 1996). Podana je definicija kompleksne rehabilitacije, vsebina rehabilitacijskih programov, opisane so najbolj pogoste komplikacije po okvari hrbtenjače, ki jih srečamo v času zgodnje rehabilitacije in v zaključku opisan izid rehabilitacije onkoloških bolnikov z okvaro hrbtenjače.

## Uvod

Pri onkološkem bolniku srečamo okvaro hrbtenjače večinoma zaradi diseminacije osnovnega procesa, ko zaradi kostnih metastaz korpusov vretenc sledi destrukcija posameznega vretenca s posledično kompresijo hrbtenjače. Temu sledi popolna ali nepopolna okvara hrbtenjače, kar se klinično manifestira kot paraplegija oz. parapareza in kot tetraplegija oz. tetrapareza, odvisno od višine prizadetega segmenta hrbtenjače.

V naši ustanovi vsako leto rehabilitiramo približno 80 oseb s svežo okvaro hrbtenjače. Po vzroku nastanka okvare hrbtenjače so na 1. mestu prometne nesreče, sledijo padci z višine na 3. mestu pa so bolezni, med katerimi v zadnjih treh letih (1994 - 1996) prevladujejo primarni tumorji hrbtenjače (6,3%), sledijo okvare hrbtenjače zaradi degenerativne stenoze spinalnega kanala (5,4%) in isto število onkoloških bolnikov s kompletno oz. nekompletno okvaro hrbtenjače (5,4%).

## REHABILITACIJA

### Definicija

Rehabilitacija pomeni usposobitev bolnika do najvišje dosegljive telesne, duševne in družbene prilagoditve. Vključuje vse ukrepe za zmanjšanje prizadetosti in oviranosti ter omogoča prizadetim osebam doseči optimalno socialno integracijo (WHO).

### Kompleksna rehabilitacija

V naši ustanovi potekajo programi kompleksne rehabilitacije, ki poleg medicinske rehabilitacije zajemajo tudi psihološko in socialno rehabilitacijo in po potrebi tudi poklicno rehabilitacijo.

## **Kineziterapija**

Primarno vloga v medicinski rehabilitaciji ima kineziterapija, saj skušamo v naših rehabilitacijskih programih izboljšati prizadete gibalne funkcije.

Kineziterapija poteka dnevno v skupini in služi pridobivanju splošne kondicije in vzdržljivosti. Skupinski obravnavi sledi individualna kineziterapija, ko v primeru nepopolne okvare hrbtenjače s pomočjo predpisanih vaj krepimo oslabele mišice - znano je, da se pri mirovanju vsak dan zmanjša moč mišice za 7% njene začetne moči (2). Pomembne so vaje za krepitev mišic obeh zgornjih okončin, predvsem kot priprava za trening hoje z berglami ali hoduljo.

V slučaju popolne okvare hrbtenjače z vajami vzdržujemo gibljivost sklepov oz. preprečujemo nastanek kontraktur, vplivamo na elastičnost mišic in trofiko, preprečujemo nastanek tromboze.

Pomemben del naših programov kineziterapije predstavlja respiratorna fizioterapija, ki jo predpisujemo večinoma bolnikom s cervikalno okvaro hrbtenjače.

## **Vertikalizacija**

Bolnike postavljamo v pokončen položaj s pomočjo različnih opornih stojal. Služi kot začetna stopnja treninga hoje. Zgodnja vertikalizacija zmanjša demineralizacijo skeleta, izboljša cirkulacijo, ima tudi ugoden vpliv na delovanje sečil in črevesja (1).

## **Trening hoje**

Za restavracijo hoje se poslužujemo različnih metod, odvisno od stopnje in višine okvare hrbtenjače.

Pri nas je najbolj uveljavljena in priznana metoda uporaba transkutane funkcionalne električne stimulacije s površinskimi elektrodami (FES). Gre za nizkofrekventne električne tokove, s katerimi stimuliramo odgovarjajoče živčno deblo in tako izvajamo mišične kontrakcije, da bi dosegli koristen oz. funkcionalen gib. Indikacijo za uporabo FES postavimo vedno na osnovi klinične analize hoje in testa FES.

Prvi pogoj za uporabo (FES) je ohranjen refleksni lok, odgovarjajoče mišice torej niso denervirane, gre za okvaro zgornjega motoričnega nevrona. Tudi kontrakture sklepov in atrofije mišic so ovira za učinkovito uporabo FES.

Bolnika z nepopolno okvaro hrbtenjače in posledično paraparezo s pomočjo FES ne le postavimo v vertikalni položaj, ampak mu zgodaj po okvari hrbtenjače omogočimo trening hoje. Ker največkrat zasledimo pomanjkljivo dorzifleksijo in everzijo stopala v fazi zamaha, uporabimo FES peronealnega živca in to unilateralno ali bilateralno. Na voljo imamo primerne električne stimulatorje, ki so napravljeni tako, da jih lahko izkoristimo v terapevtske namene, ali pa jih apliciramo kot pripomočke - ortoze za stalno uporabo. FES ima veliko terapevtsko vrednost, tako da bolnik velikokrat po končanem terningu hoje sploh ne potrebuje več stimulacije, ali pa za korekcijo hoje zadošča le klasična opornica. Zato nam uspe večino bolnikov s parezo spodnjih okončin usposobiti za

samostojno hojo s pomočjo dodatnih ortopedskih pripomočkov ali celo brez njih. Za oporo pri hoji običajno potrebujejo hoduljo ali bergle.

V primeru okvare spodnjega motoričnega nevrona, ko z aplikacijo FES ne dobimo ustreznih mišičnih kontrakcij, predpišemo ustrezne oporice, ki nudijo oporo oslabelem mišicam in zagotavljajo stabilnost sklepov pri hoji. V oslabljeni ali odsotni dorzifleksiji in everziji stopala zadošča ortoza za gleženj in stopalo, izdelana iz ortolena. V primeru, da so paretične ali plegične tudi proksimalne mišice - to so fleksorji in ekstenzorji kolena in kolka, pa je potrebna ortoza za koleno, gleženj in stopalo.

Pri bolnikih s popolno poškodbo hrbtenjače z bilateralno FES vej femoralnega živca okrepimo ekstenzorje kolen in paraplegiku omogočimo vstajanje iz sedečega položaja in stojo v času stimulacije. Hojo lahko ti bolniki dosežejo le s pomočjo večkanalne stimulacije, saj je za izvedbo koraka potrebna aktivacija več mišičnih skupin (3). S stimulacijo peronealnega živca sprožimo fleksijski refleks cele spodnje okončine - to je simultano dorzifleksijo gležnja skupaj s fleksijo kolka in kolena (3,4).

Vedno mora biti hoja s FES pod bolnikovo hoteno kontrolo, kar omogoča petno stikalo, ki je vgrajeno v vložek čevlja, možna pa je uporaba ročnih stikal, vgrajenih v ročaj bergle.

Poudariti je treba, da je trening hoje pri kompletnih okvarah hrbtenjače energetsko zelo zahteven in se ga zato izogibamo pri starejših bolnikih kakor tudi pri onkoloških bolnikih, predvsem zaradi njihove zmanjšane telesne zmogljivosti. Za hojo se uspejo večinoma usposobiti mlajši paraplegiki z okvaro hrbtenjače v srednjih torakalnih segmentih. Ker gre le za hojo na kratke razdalje, ostaja glavni način lokomocije paraplegika še vedno uporaba invalidskega vozička.

## **Delovna terapija**

Ker je cilj medicinske rehabilitacije, da se prizadeta oseba čimbolj usposobi za samostojno življenje, smo oblikovali programe delovne terapije, ki obsegajo:

1. Trening dnevnih aktivnosti - učenje oblačenja, presedanja, učenje osebne higijene
2. Izdelava drobnih pripomočkov - nastavki za jedilni pribor in osebno higieno pri oslabljeni funkciji rok, le-ti še dodatno pripomorejo k bolnikovi čimvečji samostojnosti.
3. Izdelava individualnih opornic za preprečevanje nastanka kontraktur in vzdrževanje pravilne pozicije roke pri paretičnih mišicah zgornjih okončin.
4. Oprema z ortopedskimi pripomočki, ki nadomeščajo ali izboljšujejo izgubljeno funkcijo - opravimo potrebna testiranja za opremo s pripomočki za gibanje, za pripomočke za osebno nego in higieno, za pripomočke za preprečevanje nastanka dekubitusov.

V slučaju, da bolnik ostane za lokomocijo vezan na invalidski voziček, se po testu odločimo za predpis najbolj ustreznega invalidskega vozička. V poštev lahko pride sobni tip invalidskega vozička ali bolj zahtevni terenski invalidski voziček. Pri visokih okvarah hrbtenjače so velikokrat potrebne individualne pri-

lagoditve invalidskega vozička, ki upoštevajo funkcionalne izpade po okvari hrbtenjače. Če ima bolnik ohromeli tudi obe zgornji okončini, je možna oprema z elektromotornim invalidskim vozičkom, ki mu omogoča samostojno premikanje.

Ker se dekubitusi pojavljajo pogosto po popolni okvari hrbtenjače, je zelo pomembna preventiva, ki jo omogočimo s predpisom in pravilnim izborom sedežne blazine, ki jo uporablja pri sedenju v invalidskem vozičku. V primerih, ko gre za splošno telesno oslabeledost in je bolnik večinoma vezan na posteljo, ga opremimo s posteljno blazino za zaščito pred nastankom dekubitusov.

Opremo načrtujemo vedno skupaj s svojci in se tako prilagajamo zahtevam družine in stanovanjskim razmeram ter hkrati z nasveti pomagamo reševati arhitekturne ovire v domačem okolju.

## **Sakralne disfunkcije**

Pomemben segment medicinske rehabilitacije po okvari hrbtenjače je obravnavna sakralnih disfunkcij.

Nevrogena disfunkcija sečnega mehurja: v sodelovanju z Urološko kliniko smo izdelali program zgodnje rehabilitacije sečnega mehurja. Bolniku čimprej odstranimo trajni urinski kateter ali cistostomski kateter. Zaradi arefleksije detruzorja med spinalnim šokom sledi retenca urina (5). Zato so potrebne intermitentne katetrizacije ob strogi omejitvi vnosa tekočine. Časovni interval med posameznimi katetrizacijami prilagajamo količini rezidualnega urina, ki naj ne presega 500 ml. Postopno vsakega bolnika, ki ima ohranjeno funkcijo rok usposobimo za samostojne katetrizacije v aseptičnih pogojih, bolnik sam redno beleži količino zaostalega urina. Ko se prične vračati refleksna aktivnost detruzorja, se pojavijo refleksne mikcije, ki so nepopolne, zato je potrebno nadaljevati z intermitentnimi katetrizacijami, dokler se količina rezidualnega urina ne zmanjša pod 100 ml. S tem programom smo močno zmanjšali število uroinfektov, zmanjšali tvorbo konkrementov v sečilih, in pogostost vezikouretrinega refluksa, to je najbolj pogostih komplikacij, ki jih srečamo pri nevrogenih disfunkcijah sečnega mehurja.

V času primarne rehabilitacije opravi vsak bolnik pregled pri urologu, ki opravi rentgenske in endoskopske preiskave. Sledijo urodinamske preiskave, ki pokažejo funkcionalno stanje spodnjih sečil.

Bolniki z nevrogeno okvaro sečnega mehurja ostanejo inkontinentni. Moške zato opremimo z zbiralniki za seč oz. urinali, ki jih pritrdimo na spolni ud z lepilom ali samolepilnimi trakovi, novejši so silikonski samolepilni. Ženske imajo na voljo le plenične predloge.

Nevrogena disfunkcija črevesa: Bolniki s popolno okvaro hrbtenjače imajo okvarjen občutek za defekacijo. So obstipirani. Pri suprasakralnih okvarah hrbtenjače, ko je refleksni lok ohranjen, sprožimo refleksno defekacijo z lokalno stimulacijo anusa s pomočjo supozitorijev. Kadar ne zadošča, dodamo laksative in preparate za mehčanje defekacijskih mas.

Pri nizkih okvarah hrbtenjače, kjer je okvarjen spodnji motorični nevron in je prekinjen refleksni lok, izkoriščamo za defekacijo kontraktilnost gladkih mišic

črevesne stene, ki jo sprožimo prav tako z lokalno stimulacijo s pomočjo supozitorijev.

Eretilna disfunkcija: seksualno svetovanje je integralni del primarne rehabilitacije. Spolno problematiko vedno predstavimo najprej v skupini, sledi individualno svetovanje. Zanimanje za reševanje spolne problematike je odvisno od starosti posameznika in od narave obolenja. Običajno ne želijo sodelovati osebe starejše od 60 let in osebe s progresivnimi obolenji - npr. maligna obolenja. Ko rešujemo problem erektilne disfunkcije je pomembno, da vedno ugotovimo rezidualno spolno funkcijo, to je, ali pričakujemo pretežno refleksne erekcije, ali psihogene ali pa kombinacijo. Vsakega seznanimo z metodami za indukcijo erekcije: intrakavernozna farmakoterapija, vakuumska črpalka, implantacija penilne proteze. Tiste, ki se odločijo za intrakavernozno farmakoterapijo, napotimo k urologu. Če se bolnik odloči za vakuumsko črpalko, v naši ustanovi organiziramo prikaz uporabe tega pripomočka, nato pa ga prejme za nadaljevanje treninga v domačem okolju za dobo dva do tri mesece. Potem sledi kontrola.

Seksualno svetovanje v veliki meri zmanjša strah in dvome v zvezi s spolno aktivnostjo po okvari hrbtenjače. Osebam pomagamo, da se izognejo možnim neprijetnim izkušnjam in da se čim lažje prilagodijo spremenjenim okoliščinam.

### **Socialna rehabilitacija**

je usmerjena v integracijo prizadete osebe v družbo in nudenje pomoči pri prilagajanju zahtevam družine, širše okolice in poklica. Naša socialna služba se vedno vključi v reševanje domačih gmotnih in socialnih razmer, pri reševanju stanovanjskega vprašanja sodeluje tudi s socialno službo na terenu.

### **Psihološka rehabilitacija**

je sestavni del kompleksne rehabilitacije, saj nudi svojcem in bolniku pomoč, da sprejmejo okvaro in pričnejo z njo živeti.

### **KOMPLIKACIJE**

Z zgodnjo rehabilitacijo preprečujemo številne možne komplikacije po okvari hrbtenjače.

### **Globoka venska tromboza**

je pogosta komplikacija pri popolni okvari hrbtenjače zaradi odsotnosti mišične črpalke. V zadnjih letih smo močno zmanjšali število obolelih zaradi dosledne parenteralne profilakse z nizko molekularnim heparinom, ki traja vedno prve tri mesece od nastanka okvare hrbtenjače. Preventivno delujejo tudi naši programi kineziterapije, vertikalizacije in programi FES (1,2).

### **Dekubitusi**

So posledica prekomernega pritiska na izpostavljenih delih telesa pri okvarjeni senzibiliteti distalno od okvare hrbtenjače. V tem primeru je najbolj pomembna

preventiva, tako da se izogibamo dalj časa trajajočemu pritisku na izpostavljenih delih telesa oz. na mestih kostnih prominenc, kar dosežemo z rednim obračanjem v postelji in ustrezno antidekubitusno zaščito v obliki sedežnih in posteljnih blazin. V primeru že razvitega dekubitusa, vse površinske dekubituse v naši ustanovi zdravimo konzervativno z redno toaleto, občasnimi nekrektojmijami in programom električne stimulacije, s pomočjo katere pospešimo cirkulacijo v okolici rane. Če so dekubitusi globoki, je nujna obravnavna na Kliniki za plastično kirurgijo.

### **Heterotopne osifikacije**

je pojav novih kostnih mas med mišičnimi vitrami še vedno neznane etiologije. Največkrat se javlja v predelu kolka. Močna osteoplastična aktivnost lahko pripelje do nastanka kontraktur ali celo ankiloze prizadetega sklepa (1).

### **Avtonomna spinalna hiperrefleksija**

se pojavlja pri okvarah hrbtenjače nad nivojem Th 6 in jo sproži povečana refleksna aktivnost avtonomnega živčevja. Pojavi se največkrat pri retenci urina. Klinično se izrazi z bradikardijo, znojenjem, hudim glavobolom in nenadnim dvigom krvnega tlaka, ki lahko privede do možganske krvavitve in celo smrti.

### **Bolečina**

se pojavlja večinoma kot posledica osnovnega obolenja. Poleg medikamentozne terapije uporabljamo za terapijo bolečine vedno eno od metod nizkofrekventne protibolečinske električne stimulacije. Bolečino v veliki meri zmanjša obseg rehabilitacijskih programov onkološkega bolnika in vpliva na končni izid rehabilitacije.

### **Spastičnost**

se pojavlja pri okvari zgornjega motoričnega nevrona, največ pri cervikalnih in torakalnih okvarah hrbtenjače, in sicer v obliki fleksijskih ali ekstenzijskih spazmov. Bolj so neugodni fleksijski spazmi, ki vodijo do nastanka flektronih kontraktur. Zmerni ekstenzijski spazmi pa so za bolnika lahko celo ugodni, saj jih lahko izkorišča za stojo in tudi hojo.

Problem je huda spastičnost, ki lahko bolnika ovira pri opravljanju vseh dnevnih aktivnosti.

Na zmanjšanje spastičnosti vplivamo s kineziterapijo, hidrogimnastiko, aplikacijo FES in z medikamenti. Sredstvo izbora je baclofen. Pri hudi spastičnosti izvedemo blokado perifernih živcev s fenolom ali blokado spastičnih mišic z botulinum toksinom.

### **Zaključek**

Pred rehabilitacijo onkološkega bolnika moramo velikokrat zaradi zmanjšane telesne zmogljivosti in spremljajočih bolečin zmanjšati obseg in intenzivnost



rehabilitacijskih programov. Vedno poskušamo bolnika usposobiti, da bo izrazil svoje preostale funkcionalne in psihične sposobnosti in se tako usposobil za čimbolj samostojno in aktivno življenje. Naučimo ga torej živeti in delati s tistim, kar je preostalo. Vzporedno s funkcionalnim prilagajanjem pa mora nujno potekati tudi duševno prilagajanje na nastalo invalidnost, sicer lahko pričakujemo slab izid rehabilitacije. Zato so za doseg naših ciljev nujni programi kompleksne rehabilitacije, ki poleg medicinske vključujejo tudi psihično in socialno rehabilitacijo.

Bolnike s paraparezo večinoma uspemo usposobiti za samostojno hojo z ustreznimi ortopedskimi pripomočki. To ima velik pomen za vključitev v svojo sredino in dvig motivacije. Bolnika s popolno ohromelostjo spodnjih okončin pa usposobimo za samostojno opravljanje vsakodnevnih opravil, opremimo ga z najbolj primernimi ortopedskimi pripomočki, seveda po predhodnem testiranju, ki je nujno, saj moramo pri opremi strogo upoštevati bolnikove funkcionalne izpade, če želimo da bo pripomoček uporaben in bo služil svojemu namenu. Odsvetujemo predpisovanje ortopedskih pripomočkov le na osnovi diagnoze.

## Literatura

1. Guttman L. *Spinal Cord Injuries* 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976: 193-632
2. Kottke FJ, Stillwell GK, Lehmann JF. *Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1982: 389-401.
3. Štefančič M. Elektrofiziološki odzivi med funkcionalno električno stimulacijo. In: Gregorič Meds. *Klinična nevrofiziologija in kineziologija v rehabilitaciji*. Ljubljana: Inštitut RS za rehabilitacijo, 1996: 149-62.
4. Kralj A, Bajd T, Turk R. Enhancement of Gait Restoration in Spinal Injured Patients by Functional Electrical Stimulation. *Clinical Orthopedics and Related Research* 1988; 233: 34-43.
5. Waller L, Jonnson O, Norlen L, Sullivan L. Clean Intermittent Catheterization in Spinal Cord Injury Patients: Long Term Followup of a Hydrophilic Low Friction Technique. *J. Urol.* 1995; 153: 345-48.

# OSKRBA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA S PARAPAREZO NA DOMU

*Irena Lukas, Vera Feguš*

## **Izvleček**

Pri oskrbi onkološkega bolnika na domu je potrebno skupinsko delo. Člani delovne skupine si morajo poleg strokovnosti in dobrega medsebojnega sodelovanja zagotoviti tudi sodelovanje svojcev. Zdravstveni problemi onkološkega bolnika s paraplegijo, s katerimi se zdravnik srečuje na domu, so: zapeka, motnje uriniranja, infekcija sečil, preležanine in bolečine. Ker ima bolnik praviloma napredovano in neozdravljivo bolezen, se bolnik, njegov zdravnik in svojci soočajo prej ali slej z umiranjem in smrtjo.

## **Uvod**

Ko se pojavijo pri onkološkem bolniku simptomi parapareze ali paraplegije, so postopki zdravljenja dosti manj energični kot pri paraplegiji, ki nastane pri sicer zdravem človeku po poškodbi. Operacija pride le redko v poštev, skoraj vedno pa paliativno obsevanje, včasih še hormonska ali kemoterapija. Po obsevanju bolnika ne pošljemo na rehabilitacijo, ampak domov. Doma čaka na izboljšanje, ki je na žalost bolj ali manj kratkotrajno. Bolečine so spet vse hujše, premičnost vse slabša. Bolnik postane odvisen od svojih domačih, strokovno pomoč mu nudita osebni zdravnik in patronažna sestra, ki ga obiskujeta na domu.

## **Zdravljenje na domu**

Za uspešno in dobro organizirano zdravljenje na domu je potrebno skupinsko delo. Delovno skupino sestavljajo zdravnik, medicinska sestra in po potrebi zunanji sodelavci (laična negovalka, socialni delavec, fizioterapevt, dežurni zdravnik). Osebni zdravnik je vodja tima in odloča, kdaj je potrebna prisotnost zunanjih sodelavcev. Dolžan je pravilno porazdeliti delo med sodelavce in je odgovoren za strokovnost dela ter za izpolnjevanje etičnih norm vseh članov skupine. Vendar za uspešno nego in zdravljenje na domu angažiranost in uspešno sodelovanje strokovnih delavcev nista dovolj. Brez zanesljivih svojcev, ki so sposobni in voljni skrbeti za bolnega svojca, so naši napori zaman. Naloga svojcev je, da bolnika opazujejo in zdravniku sporočijo vsako pomembno spremembo. Opozorimo jih, da nepremičnemu bolniku dnevno merijo telesno temperaturo, da opazujejo odvajanje blata in urina, pri otekanju tudi merijo količino zaužite in izločene tekočine. Nekaterim svojcem lahko zauzamo tudi merjenje pulza, krvnega pritiska in jemanje materiala za preiskave (urin, blato, sputum) (1).

Svojci naj bodo pozorni na barvo kože in sluznic, (bledica, rumene beločnice in koža, modrikaste ustnice), na trajno pordelo kožo na mestih, izpostavljenih pritisku, na kašelj - suh ali z izmečkom, na hropenje ali težko dihanje, na bolečine in psihične spremembe. O opažanjih naj zdravniku poročajo telefonično ali na naslednjem hišnem obisku (1).

Bolnik s paraplegijo pri jemanju zdravil ni vedno samostojen. Zato se o predpisanih zdravilih pogovorimo tudi s svojci, povejmo kakšna zdravila smo napisali in zakaj. Povejmo, kakšen učinek pričakujemo, poučimo jih tudi o morebitnih sopojavih. Svojcem tudi naročimo, da nas o nezaželenih učinkih zdravila obvestijo telefonično, da terapijo eventualno spremenimo (1).

Pri zdravljenju in negi na domu so v neprecenljivo pomoč zdravniku, bolniku in njegovi družini medicinske sestre, ki izvajajo zdravstveno nego na domu. Prva naloga medicinske sestre je pomagati bolniku pri tistih aktivnostih, ki bi jih opravljal samostojno, če bi imel za to voljo, moč ali zdravje. Na tem področju je medicinska sestra strokovnjak, ima pravico pobude in nadzora. Druga naloga medicinske sestre je sodelovanje pri izvajanju diagnostično - terapevtskega načrta, katerega pobudnik je zdravnik. Medicinska sestra izvaja načrtovane posege samostojno ali pa pomaga zdravniku, kadar jih izvaja on in potrebuje pomoč. Tretja naloga sestre je, da kot član zdravstvenega tima sodeluje pri načrtovanju in izvajanju celotne oskrbe bolnika na domu (2).

## **Zdravstveni problemi onkološkega bolnika s paraplegijo**

Zdravstveni problemi onkološkega bolnika s paraplegijo so številni. Poleg običajnih problemov paraplegika so tu še pogosto močne bolečine ter soočanje z neozdravljivo boleznijo.

Pogosta težava paraplegikov je **zapeka** kot posledica nedejavnosti in nepremičnosti, pri rakavem bolniku pa tudi posledica analgetičnega zdravljenja z opijati.

Obroki hrane naj bodo lahko prebavljivi z dovolj vlaken. Rakavi bolniki so običajno zelo neješčji, zato naj bodo obroki majhni in okusni. Dajemo jih v rednih presledkih in tako tudi popestrimo bolniku dolgi dan. Nepremični bolnik naj je dovolj sadja in zelenjave, črni kruh in žitarice. Bolnikom, ki dobivajo opijate, dajemo preventivno odvajala, in sicer preparate sene.

Paraplegiki imajo tudi **težave z uriniranjem**. Nekateri lahko izpraznjujejo mehur s pritiskanjem in napenjanjem, drugi imajo inkontinenco ali retenco in potrebujejo stalni kateter. Kateter menjavajo patronažne sestre na domu vsake tri do štiri tedne. Vse bolnike s paraplegijo spodbujamo, da pijejo dosti tekočine. Tako lahko preprečimo pogoste infekcije sečil in mašenje stalnega katetra.

Rakavi bolniki s paraplegijo in paraparezo se zaradi močnih bolečin pri premikanju izogibajo in branijo obračanja v postelji, zato je **nevarnost preležanin** zelo velika in skoraj neizogibna. Preležanina je omejeno območje nekroze tkiv, ki nastane, ko se tkiva za določen čas stisnejo med kosti in zunanjo podlago s posledično ishemijo tkiv, ali pa nastane zaradi strižnih sil, ki mehanično okvarjajo tkivo. Zadnji vzrok je posebno pomemben pri bolnikih z okvarjeno senzibiliteto, torej paraplegikih, pri starejših in oslabeledih bolnikih, ki so trajno nameščeni v pilsedečem položaju. Nastanek preležanin pospešijo slaba

prekrvavaljenost, nekontrolirano odvajanje urina in blata zaradi maceracije kože, posebno pri slabi higieni, slabo nameščena posteljnina in predolgo nameščena posteljna posoda. Zato je bolniku nujno vstaviti krajni kateter in mu predpisati negovalno posteljo z blazino proti preležaninam. Svojci naj bolniku, če nima prevelikih bolečin, redno spreminjajo lego tako, da je zlasti zmanjšan pritisk na mesta z velikim tveganjem, kot so križnica, veliki trohanter stegenice, sednična grča in pete. Posebno učinkovit je t.i. položaj s 30 % nagibom, kjer se pritisk prenaša na tkiva z majhnim tveganjem (glutealne mišice, ki lahko prenesejo do tri in polkrat večje pritiske kot kostne štrline). Tako se čas za obračanje bolnika podaljša tudi do osem ur, kar bolnika manj obremenjuje in omogoča tudi boljši spanec (2, 3).

Lokalno zdravljenje preležanin je zelo nevhvaležno delo. Zato moramo ukrepati preventivno oz. zdraviti že začetno preležanino z antidekubitusnimi mazili ali z okluzivno hidrokoloidno oblogo (Varihesive Extra dunn). Pri globljih preležaninah moramo odstraniti vse sloje, ki preprečujejo celjenje in spodbujajo okužbo. Rano izpiramo s sterilno fiziološko raztopino, adherentne sloje in nekrozo pa lahko odstranimo ali mehanično s sterilnimi instrumenti ali z encimski mazili, ali s hidrokloidnimi oblogami (Varihesive).

Ker je rana izpostavljena okužbi, dokler se povrhnjica popolnoma ne obnovi, se lahko vname. Zdravljenje naj bo ciljano, zato vzamemo bris za kulturo in antibiogram. Hudo oslabeлим bolnikom predpišemo sistemske antibiotike, lokalno pa obveze, prepojene z antiseptiki, (Bagosten Lek solucija, Betadine) (3).

Velik problem pri rakavem bolniku s paraplegijo so **bolečine**. Bolečina je največkrat kronična, kombinirana nociceptivna in neuropatska. Nociceptivna nastaja zaradi metastaz v kosteh in lepo reagira na nesteroidne analgetike in paracetamol, dokler je zmerna. Za močnejše bolečine uspešno dodajamo opijatne analgetike, najprej tramadol in codein, za hude bolečine pa metadon in morfin (4).

Bolnikom apliciramo zdravila v glavnem per os, zadnje čase predvsem v obliki tablet s podaljšanim delovanjem. Če bolnik bruha kljub dodajanju antiemetikov, preidemo na parenteralno aplikacijo.

Bolniki, ki imajo pretežno neuropatsko bolečino, ki nastane zaradi infiltracije živčnih korenin ob hrbtenici, potrebujejo predvsem regionalno analgetično zdravljenje. Bolnika napotimo v protibolečinsko ambulanto, kjer mu pomagajo specialisti z blokadami posamičnih živcev in živčnih pletežev, še pogosteje pa dobi bolnik spinalni kateter. Prek njega dovajamo analgetično mešanico v spinalni prostor. Aplikacije se lahko naučijo svojci ali pa zdravilo aplicirajo medicinske sestre. Per os pa pridejo pri neuropatski bolečini v poštev adjuvantna zdravila kot antidepresivi, kortikosteroidi in antikonvulzivi (4).

Bolečina, ki je za našega bolnika prav tako huda kot fizična, je psihična - **duševna bolečina**. Nanjo radi pozabimo, čeprav sta obe tesno povezani med seboj. Psihično bolečino lahko povzroči več dogajanj v bolnikovem življenju, zato lahko njegovo bolečino delimo na :

- individualno bolečino, ki nastane zaradi bolnikovega spoprijemanja s samim seboj in s situacijo, v kateri se je znašel: izgubil je svojo mobilnost, vitalnost, samozaupanje in svojo kreativnost;

- bolečina zaradi omejitev in izgub, ki spremenijo skupno življenje zakoncev ali partnerjev;
- familiarna bolečina zaradi sprememb odnosov v bolnikovi družini, zaradi spremembe bolnikovega položaja v tej družini in izgube vplivanja na druge družinske člane;
- socialna bolečina, ki jo bolnik doživlja, ko izgubi svoje prijatelje, sodelavce in svoj položaj v družbi.

Spoznati duševno bolečino zahteva veliko sposobnost življenja in pogum za pogovore z bolnikom in svojci. Lajšanje bolečin - telesnih in duševnih - veliko pripomore h kvalitetnejšemu življenju bolnika in svojcev (5).

Bolnik z neozdravljivo boleznijo in njegovi svojci, ki ga negujejo in ga imajo radi, gredo skozi posebno zaporedje čustev. Zaporedje se ponavlja začne z zanikanjem, ko si bolnik in svojci nočejo priznati, da je bolezen neozdravljiva, huda in napredovala. Sledijo jeza, bes, sovražnost do ljudi okoli sebe, tudi do zdravstvenega osebja. Naslednja stopnja je barantanje z usodo in zdravniki, da bi bolnik živel čim dalje. Temu pogosto sledi depresija, bolnik izgublja upanje in se pripravlja sprejeti izgubo vsega in vseh, ki jih je imel rad. Občutek hude žalosti povzroči, da se bolnik zapre vase in mu je ljubše, če o bolezni ne govorimo. Prej ali slej sledi obdobje sprejemanja. Mnogi bolniki v tem obdobju skušajo urediti svoje odnose z bližnjimi in izraziti svoje, poslednje želje in voljo. V tem obdobju se tudi negovalec sprijazni z neizogibno ločitvijo (1).

Zdravnik, ki obiskuje umirajočega bolnika, mora svojce spodbujati in podpirati v njihovi skrbi za bolnika, nazadnje pa jih tudi pripraviti na smrt bližnjega in jih poučiti, kaj in kako ukrepati v primeru smrti. Tudi po smrti bolnika moramo biti pripravljeni pomagati žalujočim in si vzeti čas za pogovor z njimi, če to želijo in potrebujejo.

## Literatura

1. Hastings D. Nega na domu. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1990: 82 - 147.
2. Tetičkovič E. Klinična neurologija. Maribor: Obzorja, 1997: 256 - 60.
3. Preležanine. Zagreb, Reklamna monografija firme Conva Tec, 1996
4. Ažman D. Medikamentozno zdravljenje bolečine. V: Celostno zdravljenje bolečine. Ljubljana, Slovensko društvo hospic, 1997 : 5 - 11.
5. Fassler - Weibel P. Kako spoznamo duševno bolečino. V: Celostno zdravljenje bolečine. Ljubljana, Slovensko društvo hospic, 1997, 26 - 37.

## **Avtorji prispevkov za zbornik 12. ONKOLOŠKEGA VIKENDA**

prim. **MARTIN ČERK**, dr. med., spec. radiolog  
Klinični inštitut za radiologijo, Klinični center Ljubljana

**VERA FEGUŠ**, dr. med., spec. splošne medicine  
Zdravstveni dom doktorja Adolfa Drolca, Maribor

**BREDA JANČAR**, dr. med., spec. rentgenolog  
Onkološki inštitut Ljubljana

**VELIMIR JANKOVIČ**, dr. med., spec. nevrokirurg  
Kirurška klinika, Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Klinični center Ljubljana

**JERNEJ KNIFIC**, dr. med., spec. radiolog  
Klinični inštitut za radiologijo, Klinični center Ljubljana

asis. mag. **Alojzij KOLENC**, dr. med., spec. urolog  
Splošna bolnišnica, Učna bolnišnica, Maribor

mag. **BORUT KRAGELJ**, dr. med., spec. radioterapevt  
Onkološki inštitut Ljubljana

prim. dr. **JANEZ KUHELJ**, dr. med., spec. radioterapevt  
Onkološki inštitut Ljubljana

**IRENA LUKAS**, dr. med., spec. splošne medicine  
Zdravstveni dom doktorja Adolfa Drolca, Maribor

**TADEJA MOVRIN-STANOVNIK**, dr. med., spec. nuklearne medicine  
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. **ANDREJ MAŠERA**, dr. med., spec. patolog  
Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

doc. dr. **ZDENKA OVČAK**, dr. med., spec. patolog  
Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

prim. asis. dr. **CIRIL OBLAK**, dr. med., spec. urolog  
Kirurška klinika, Klinični oddelek za urologijo, Klinični center Ljubljana

**NUŠKA PEČARIČ MEGLIČ**, dr. med., spec. radiolog  
Klinični inštitut za radiologijo, Klinični center Ljubljana

prof. dr. **VERA POMPE-KIRN**, dr. med., spec. soc. medicine  
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. **JANEZ PREŽELJ**, dr. med., spec. internist  
Interna klinika, Klinični oddelek za endokrinologijo,  
diabetes in bolezni presnove, Klinični center Ljubljana

doc. dr. **MAJA PRIMIC-ŽAKELJ**, dr. med., spec. epidemiolog  
Onkološki inštitut Ljubljana

mag. **TANJA ROŠ-OPAŠKAR**, dr. med., spec. nevrolog  
Onkološki inštitut Ljubljana

asis. mag. **BORIS SEDMAK**, dr. med., spec. urolog  
Kirurška klinika, Klinični oddelek za urologijo, Klinični center Ljubljana

**TANJA ŠKORJANC**, dr. med., spec. fizikalne medicine in rehabilitacije  
Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo, Ljubljana

**IVAN ŠTRAUS**, dr. med., spec. kirurg  
Kirurška klinika, Klinični oddelek za travmatologijo, Klinični center Ljubljana

**MILOŠ VESEL**, dr. med., spec. kirurg  
Kirurška klinika, Klinični oddelek za travmatologijo, Klinični center Ljubljana

**ALENKA VODNIK-CERAR**, dr. med., spec. radioterapevt  
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. **DAVID B. VODUŠEK**, dr. med., spec. nevrolog  
Nevrološka klinika, KO Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo,  
Klinični center Ljubljana

prim. **NADO VODOPIJA**, dr. med., spec. kirurg-urolog  
Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

dr. **IVAN VRHOVEC**, dr. ing. kemije, spec. biokemik  
Onkološki inštitut Ljubljana

# ENAJST ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.  
ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK  
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK  
6. IN 7. MAREC 1992

II.  
RAK MATERNIČNEGA TELESA  
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV  
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.  
MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE  
HODGKINOVA BOLEZEN  
2. IN 3. APRIL 1993

IV.  
POKLICNE BOLEZNI IN RAK  
ZDRAVLJENJE BOLEČINE  
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.  
NE-HODGKINOV LIMFOM  
MALIGNI TUMORJI NA MODIH  
8. IN 9. APRIL 1994

VI.  
KOLOREKTALNI RAK  
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA  
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.  
RAK GLAVE IN VRATU  
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.  
Okrogli mizi  
DETEKCIJA RAKA DOJK  
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA  
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.  
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA  
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE  
12. IN 13. APRIL 1996



X.  
MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI  
25. IN 26. OKTOBER 1996

XI.  
RAK PREBAVIL  
LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE  
18. IN 19. APRIL 1997

## **SPONZORJI**

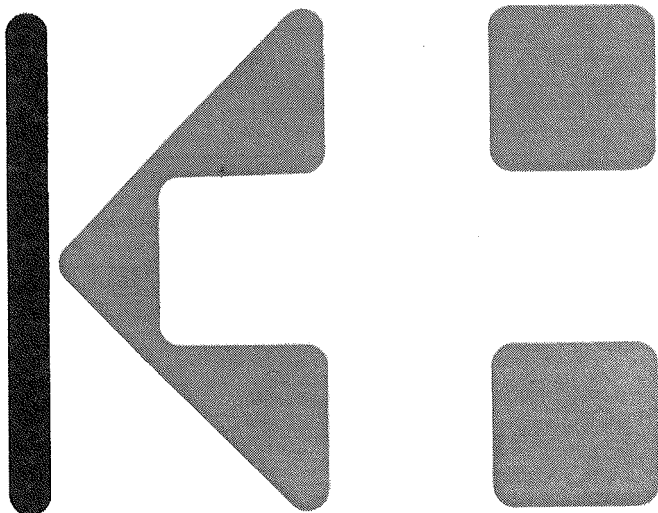
**XII. onkološki vikend so gmotno podprli:**

**poleg pokroviteljev**

FONDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"  
ZENECA INTERNATIONAL LTD  
Podružnica v Sloveniji  
PIVORARNA LAŠKO

še

ASTA Medica  
BAYER PHARMA d.o.o.  
ELI LILLY (Suisse) S.A.  
GLAXO WELLCOME EXPORT LTD.  
HOFFMANN-LA ROCHE LTD.  
JANSSEN-CILAG  
KEMOFARMACIJA d.d.  
KRKA, d.d., Novo mesto  
KULTURNI CENTER LAŠKO  
LEK, d.d.  
NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA  
PFIZER INTERNATIONAL CORPORATION  
PHARMACIA & UPJOHN  
PLIVA LJUBLJANA, d.o.o.  
SCHERING AG  
ZZZS Zavod z zdravstveno zavarovanje Slovenije  
ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

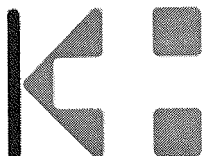


# KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi  
in veterinarske ustanove večino svojih  
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,  
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa  
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših  
kupcev.

KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



**KEMOFARMACIJA**

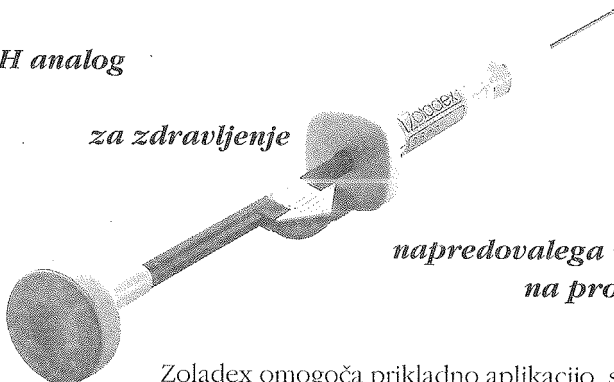
Veletrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100  
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362

# Zoladex®

goserelin

*LHRH analog*

*za zdravljenje*



*napredujelega raka  
na prostati*

Zoladex omogoča prikladno aplikacijo, saj zaradi izvirne oblike depoja priprava ni potrebna. Daje se subkutano enkrat na mesec, v prednjo trebušno steno. Zoladex uspešno zamenjuje operativno kastracijo, predvsem pri mlajših moških z napredovalim rakom na prostati.

**Doziranje in način uporabe:** Odrasli: ena subkutana depo injekcija Zoladexa po 3,6 mg v prednjo abdominalno steno vsakih 28 dni. **Stranski učinki:** Redko preobčutljivostne reakcije, tudi nekateri znaki anafilakso. Artralgije. Kožni izpuščaji, ki je ponavadi blag in večinoma spontano mine brez prekinitve zdravljenja. Občasno spremembe krvnega tlaka (hipotenzija ali hipertenzija), običajno prehodnega značaja. Lokalne reakcije v obliki blage poškodbe na mestu subkutane injekcije. Farmakološki učinki pri moškem: obilvanje vročine in zmanjšana potencia, ki redko zahtevata prekinitve zdravljenja; redko otekanje in občutljivost prsi. Na začetku zdravljenja možno prehodno povečanje bolečine v kosteh. Pri posameznih bolnikih obstrukcija uretre in kompresija hrbtnjače. **Oprema:** injekcijske brizgalke z depo implantatom za subkutano injiciranje.

Podrobnejše informacije so na voljo pri:

## ZENECA

Zeneca International Ltd.  
Podružnica v Sloveniji  
Einspielerjeva 6  
1000 Ljubljana

# Casodex<sup>®</sup>

bikalutamid

*antiandrogen  
za zdravljenje  
napredovalega raka na prostati*



S Casodexom v kombinirani terapiji z LHRH analogom ali operativno kastracijo se izboljša kvaliteta življenja in podaljša preživetje bolnikov z napredovalo obliko raka na prostati. Odmerjanje enkrat na dan in dobro prenašanje zagotavljata napredek v zdravljenju.

**Doziranje in način uporabe:** Odrasli moški, tudi starejši: ena tableta (50 mg) enkrat na dan. Bolnik mora začeti zdravljenje s Casodexom obenem z zdravljenjem z LHRH analogom ali operativno kastracijo. **Stranski učinki:** Prenašanje Casodexa je na splošno dobro. Redki bolniki prekinajo zdravljenje zaradi stranskih učinkov. Farmakološko pričakovani učinki: obilvanje vročine, srbenje ter boleče prsi in ginekostastija; ublaži jih lahko sočasna kastracija. Lahko se pojavijo tudi driska, slabost, bruhanje, astenija in suha koža. **Oprema:** 28 tablet po 50 mg.

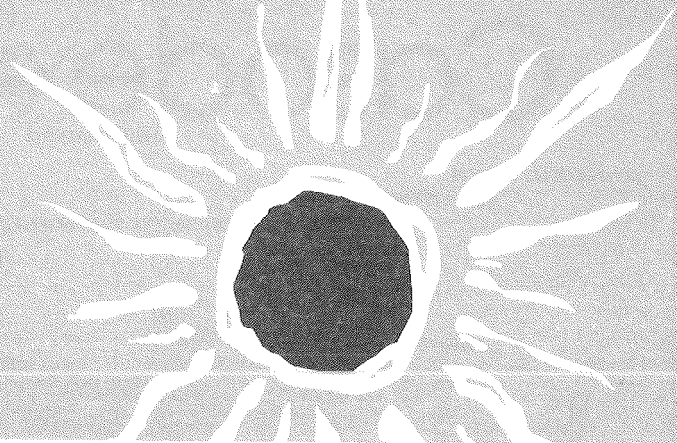
Podrobnejše informacije so na voljo pri:

## ZENECA

Zeneca International Ltd.  
Podružnica v Sloveniji  
Einspielerjeva 6  
1000 Ljubljana

# GEMZAR®

*gemcitabin hidroklorid*



## Nova luč v onkologiji

### INDIKACIJE

- nemikrocelični pljučni karcinom (NSCLC)
- karcinom pankreasa

Drugi terapevtski učinki opaženi pri karcinomih dojke, ovarijev, prostate in pri mikroceličnem pljučnem karcinomu (SCLC).

### Oblika in pakiranje

- injekcijska steklenička z 200 mg gemcitabina
- injekcijska steklenička z 1 g gemcitabina

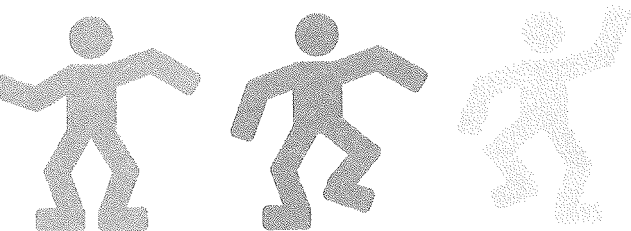


**Eli Lilly** (Suisse) S. A.  
Podružnica v Ljubljani, 1000 Ljubljana, Vošnjakova 2  
telefon: (061) 319-648, telefaks: (061) 319-767

Dodatne informacije so na voljo pri proizvajalcu.

**KNOWLEDGE IS POWERFUL MEDICINE**

# Nanj se lahko zanesem!



# naklofen<sup>®</sup>

diklofenak

retardne tablete  
tablete  
duo kapsule  
svečke  
injekcije  
gel



*Nesteroidni analgetik in  
antirevmatik, v različnih  
farmacevtskih oblikah,  
ki omogočajo individualno  
izbiro za vsakega  
bolnika.*

## Olajša

- ☉ vnetje in bolečino lokomotornega aparata,
- ☉ pooperacijske bolečine,
- ☉ bolečino pri renalnih in biliarnih kolikah,
- ☉ druge bolečine blage do zmerne jakosti.

*Skrajšano navodilo*

**Lastnosti in delovanje:** Naklofen spada v skupino nesteroidnih protivnetnih in analgetičnih zdravil. **Indikacije:** Vnetne, degenerativne, zunajsklepne, metabolne revmatične bolezni in druga bolečinska stanja. **Kontraindikacije:** Peptični ulkus. Preobčutljivost za diklofenak. Diklofenak je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je predhodno jemanje salicilatov ali drugih zdravil, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, povzročilo napad astme, urtikarijo ali akutni rinitis. Zadnji trije meseci nosečnosti. Otroci, mlajši od enega leta. **Opozorilo:** Bolnike s hudimi okvarami jeter ali ledvic je treba večkrat kontrolirati in jim prilagoditi odmerek zdravila. **Stranski učinki:** Lahko se pojavijo prebavne motnje. Redko se pojavijo peptični ulkus ali krvavitve v prebavilih. Izjemoma lahko pride do preobčutljivostne reakcije, perifernih edemov in neznatnega povečanja vrednosti transaminaz. **Oprema in način izdajanja:** 20 retardnih tablet po 100 mg, 20 tablet po 50 mg, 20 duo kapsul po 75 mg, 10 svečk po 50 mg, 5 ampul po 75 mg/3 ml, na zdravniški recept. 60 g gela, tudi brez zdravniškega recepta.

*Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu. 11/97*

 KRKA

Krka, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto



**Xanax**  
alprazolam  
tablete

**Xanax SR**  
alprazolam  
tablete s podaljšanim sproščanjem

Učinkovita pri zdravljenju  
*anksioznosti, anksioznosti, združene z depresivnimi simptomi,  
anksiozno-depresivnih stanj in paničnih motenj.*

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri:

PHARMACIA&UPJOHN, Kržičeva 9, Ljubljana

tel.: 061 1364 4300, faks: 061 1364 4309



Pharmacia  
&Upjohn



# Sumamed<sup>®</sup>

azitromicin

 PLIVA

*točno v cilj !  
ciljano delovanje na mestu okužbe ...*

12. ONKOLOŠKI VIKEND  
(Zbornik)

*Uredniki:*

F. Marolt, M. Budihna, J. Lindtner, J. Škrk, B. Štabuc, B. Zakotnik, J. Žgajnar,

*Izdali:*

Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut  
Ljubljana in Zveza slovenskih društev za boj proti raku

*Založil:*

ZENECA International Ltd  
Podružnica v Sloveniji

*Lektor:*

Jože Marovt

*Naklada:*

400 izvodov

*Računalniški prelom:*

Studio Špela

*Natisnil:*

Nejc d.o.o., Ljubljana, november 1997



# Casodex<sup>®</sup>

bikalutamid

*antiandrogen  
za zdravljenje  
napredovalega raka na prostati*



S Casodexom v kombinirani terapiji s LHRH analogom ali operativno kastracijo se izboljša kvaliteta življenja in podaljša preživetje bolnikov z napredovalo obliko raka na prostati. Odmerjanje enkrat na dan in dobro prenašanje zagotavljata napredek v zdravljenju.

**Doziranje in način uporabe:** Odrasli moški, tudi starejši: ena tableta (50 mg) enkrat na dan. Bolnik mora začeti zdravljenje s Casodexom obenem z zdravljenjem z LHRH analogom ali operativno kastracijo. **Stranski učinki:** Prenašanje Casodexa je na splošno dobro. Redki bolniki prekinajo zdravljenje zaradi stranskih učinkov. Farmakološko pričakovani učinki: obilvanje vročine, srbenje ter boleče prsi in ginekomastija; ublaži jih lahko sočasna kastracija. Lahko se pojavijo tudi driska, slabost, bruhanje, astenija in suha koža. **Oprema:** 28 tablet po 50 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri:

## ZENECA

Zeneca International Ltd.  
Podružnica v Sloveniji  
Einspielerjeva 6  
1000 Ljubljana  
tel.: (061) 132 20 74  
fax: (061) 132 12 08