

# МЕТОДИ ЗА СЪВРЕМЕННА РАННА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА



г-р Борис  
Ботеv, гм,  
г-р Искрен Пенков,  
доц. г-р Александър  
Тимев, гм

Клиника по  
урология, УМБАЛ  
„Александровска“ ЕАД  
Катедра по урология,  
МУ-София

Простатният карцином е вторият най-често срещан рак при мъжете с около 1.4 милиона диагностицирани и 375 000 смъртни случая в световен мащаб за 2020 г. В Европа това е най-често диагностицираният рак при мъжете и третата водеща причина за смъртни случаи при мъжката популация.

Проучване, базирано на аутопсии, установява, че разпространението на карцинома на простатата е пряко свързано с възрастта. Доказана е честота от 5% при мъже над 30 години, която прогресивно нараства с около 1.7 пъти за десетилетие и достига до 59% при мъже на възраст над 79 год. Диагностичната честота на простатния карцином варира значително в различните географски региони, главно поради честотата на тестване на простатоспецифичен антиген (ПСА) и различията в препоръките за скрининг.

Началният стадий на заболяването протича тихо, като най-честите симптоми са сходни с тези на доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ). Това прави спазването на въведената скрининг програма за простатен карцином от голямо

значение за ранната диагностика и адекватно лечение на заболяването.

Популационният скрининг за карцинома на простатата има за цел да намали смъртността и да поддържа качеството на живот. Няколко проучвания показват, че скринингът води до по-често диагностициране на локализирано заболяване и по-малко случаи на авансирал карцином. Проучването ERSPC, използващо протокол за скрининг, базиран на ПСА, демонстрира значително намаляване на смъртността от простатен карцином при продължително проследяване. Според препоръките на Европейската асоциация по урология рутинното изследване на ПСА веднъж годишно следва да бъде адаптирано към индивидуалните рискови фактори на пациентите. Началната възраст за започване на скрининговата програма е пряко свързана с наличието на предразполагащи фактори за простатен карцином и включва:

- Мъже на възраст над 50 години.
- Над 45 години – мъже с фамилна анамнеза за простатен карцином.
- Над 45 години – мъже от африкански произход.

- Над 40 години – мъже, носители на BRCA2 мутации.

Интервали за проследяване от две години могат да бъдат предложени в следните случаи:

- При мъже на възраст 45-60 години и ПСА < 1 ng/ml.
- При мъже на възраст над 60 години и ПСА < 2 ng/ml.

Различни диагностични методи могат да бъдат използвани както самостоятелно, така и в комбинация като показание за биопсия на простатата.

## Ректално туширане на простатата

В около 18% от случаите ракът на простатата може да бъде открит само на база съмнителна находка от ректалното туширане независимо от нивото на PSA. Анормалната находка при туширане, комбинирано с висок ПСА, удвоява риска от положителна биопсия.

## Простатно-специфичен антиген (ПСА)

ПСА е гликопротеинов ензим, секретиран от простатата, но не е ракови специфичен и нивата му могат да бъде повишени при доброкачествени състояния, възпалителни заболявания на простатата, физическа активност, прием на медикаменти и др.

Нормалните стойности на PSA са между 0-4 ng/ml. Проучвания установяват значима корелация между нивата на PSA и риска от наличие на простатен карцином.

Стойностите на туморния маркер следва да бъдат интерпретирани спрямо индивидуалните особености на пациента за адекватен период от време. Допълнителна диагностична стойност има определянето на отношението между фракциите на свободен ПСА и тотален ПСА.

- Тоталният ПСА измерва общото количество простато-специфичен антиген в кръвта, включително свободните и свързаните форми.
- Свободният ПСА измерва несвързаната или свободна форма на специфичен за простатата антиген в кръвта.

Според данни от проучвания стойности на свободен ПСА > 25% са свързани с едва 8% риск от наличие на простатен карцином, докато при стойности на свободен ПСА < 10% рискът за наличие на онкологичен процес е > 50%.

## Плътност на простатно-специфичния

## антиген (PSA-density)

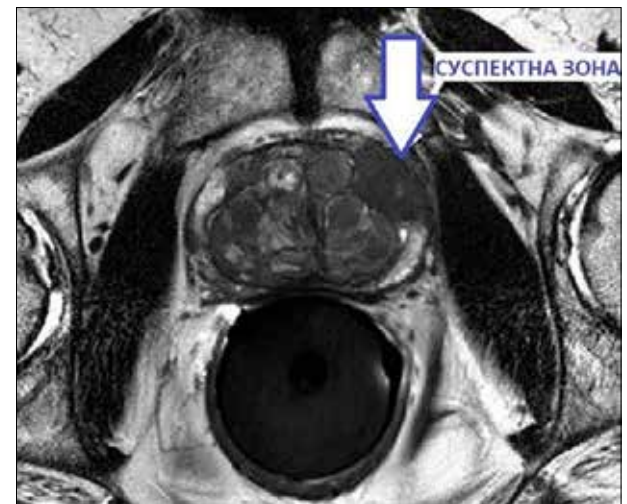
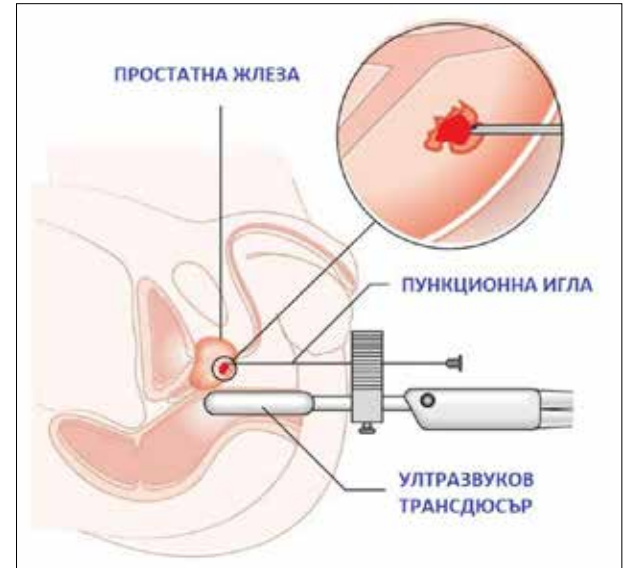
Показателят отразява отношението на нивото на ПСА към обема на простатата. По-високата плътност на ПСА показват по-висока вероятност от клинично значим простатен карцином.

## PSA velocity

Отразява степента на промяна в стойностите на ПСА с времето. Доказано е, че при пациенти с простатен карцином ПСА нараства с по-бързо темпо в сравнение с пациентите с ДПХ. Счита се, че пациенти, чиито серумен ПСА нараства с 0.75 ng/ml годишно, имат по-висок риск от развитие на простатен карцином.

## Мултипараметричен ЯМР

Мултипараметричният ЯМР е златен стандарт в диагностичния алгоритъм на простатния карцином. Методът може да бъде приложен както като първоначален тест, така и при суспектни резултати от ПСА и/или ректално туширане. Широко приложение за оценка на простатния статус намира системата PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), според която суспектните находки са категоризирани в скала от 1 (вероятно бенигни) до 5 (висок риск от малигненост). ЯМР има добра чувствителност за детекция и локализиране на простатен карцином с диаметър по-голям от 10 mm и група ISUP  $\geq 2$ . Анализ на множество проучвания показва, че по-



ложителните прогностични стойности при ISUP  $\geq 2$  са: 16% за PI-RADS 3, 59% за PI-RADS 4 и 85% за PI-RADS 5.

фигури 1, 2

## PSMA-PET/CT

PSMA-PET/CT се използва предимно за стадиране, но в определени случаи може да предостави индикации за биопсия. Той има чувствителност от 0.89 и специфичност от 0.56 за откриване на клинично значим рак на простатата. Комбинираният PSMA-PET/CT с MRI подобрява отрица-

фигура 3



телната прогностична стойност и чувствителността, като същевременно намалява специфичността.

Класическият метод за простатна биопсия представлява трансректално вземане на материал от простатната жлеза под ехографски контрол. Пробите се взимат систематично, без да са насочени от предоперативно образно изследване. Описаната техника е свързана със значителен брой фалшиво негативни резултати, а съвременните тенденции значително ограничават нейното приложение поради по-ниската ѝ точност и по-високия риск от усложнения, в частност инфекции и ректоразия (Фиг. 1 и 2).

Към момента златен стандарт в дефинитивната диагностика на простатния карцином е MRI-fusion биопсията на простатата. Тя представлява съвременна алтернатива на класическата систематична биопсия, при която пробите се взимат на шаблонен принцип. Fusion техниката е базирана на сливането на образите от проведеня MRI с образите от трансректалната ехография в реално време, чрез което се създа-

ва подробна 3D карта на простатата. Тази технология позволява контролирано вземане на материал от описаните суспектни зони в реално време, намалявайки вероятността от пропускане на клинично значими тумори и подобрявайки цялостната диагностична точност.

Комбинацията между PET PSMA и MRI на простатата, известна още като PET PSMA-MRI fusion, придоби популярност като ефективен диагностичен метод през последните години. Техниката обединява силните страни на два високоефективни образно-диагностични метода. Докато PET PSMA осигурява молекулярното изобразяване на PSMA експресията в простатата, ЯМР предлага прецизно локализиране на суспектните за тумор зони. Този целенасочен подход се свързва с по-висока точност и по-малка вероятност от фалшиво-отрицателни резултати, което води до по-ранно диагностициране на простатния карцином и увеличава шансовете за провеждане на успешно лечение.

Няма по-добър начин за лечение на карцином, ограничен в простата-

та от хирургичното премахване. Радикалната простатектомия е единствената форма на лечение за локализиран простатен карцином, която е показала в редица рандомизирани проучвания, че намалява риска от прогресия, развитие на метастази и смърт в следствие на заболяването. В наши дни на базата на по-доброто разбиране на перипростатната анатомия е налице по-малко интраоперативно кървене и значително по-добри резултати на постоперативната континентност и потентност.

Радикалната ретропубична простатектомия е една от най-трудните операции в урологията от технологична гледна точка. Трите основни цели пред оператора са: онкологичен контрол на заболяването, съхранение на континентността и запазване на сексуалната функция. За постигането им са необходими сериозни умения и опит както при селекцията на пациентите, така и при самата хирургичната техника. Основното предимство на радикалната простатектомия, когато е извършена прецизно е, че тя предлага лечение при минимална увреда на съседните тъкани и позволява правилно стадирание на тумора при последващото патологично изследване. Неуспехът от лечението се доказва по-лесно, следоперативният период е значително по-гладък в сравнение с миналото, а периоперативната смъртност е рядка в ерата на съвременната хирургия. Освен това радикалната простатектомия намалява значително риска от локална прогресия на заболяването, развитието на далечни метастази и подобрява значително преживяемостта.

Лапароскопската и робот-асистираната радикална простатектомия

са добре утвърдени в съвременната урологичната практика, като техните основни предимства са по-малката кръвозагуба, по-добрата визуализация, по-кратък следоперативен престой и по-бързо възстановяване в това число и на континентността спрямо класическата отворена операция. Интервенцията може да се извърши чрез транс- и екстраперитонеален достъп. Трансперитонеалният подход улеснява лимфната дисекция, но е свързан с по-висок риск от чревна и съдова увреда, уринозен перитонит и постоперативен илеус.

Хирургичното лечение на простатния карцином е подходящо при пациенти, попадащи в ниско- и среднорисковата група, при подбрани случаи във високорисковата група, с очаквана продължителност на живота над 10 години, както и като част от мултимодална терапия. Интервенцията се извършва обичайно между 6-8 седмици след проведено биопсично изследване. Редица метаанализи и проспективни сравнителни проучвания дават превес на лапароскопската и робот-асистираната спрямо отворената простатектомия. Роботизираните хирургични системи (напр. Da Vinci) (Фиг. 3) са текущият стандарт в минимално-инвазивното лечение на простатния карцином, като методът се прилага успешно и в клинични центрове в България. Създадена в средата на 90-те години и официално одобрена от FDA през 2000 г. Da Vinci системата е подложена на постоянни усъвършенствания и обновявания, насочени към подобряване на хирургичните и функционални резултати. Според последната статистическа актуализация на фирмата производител в световен мащаб към януари 2022 г. са проведени над 7 млн. оперативни интервенции посредством

Da Vinci роботизирана система, а в частност за радикалната простатектомия бройката достига няколко десетки хиляди операции годишно. Все по-широката употреба на робот-асистираната хирургия води респективно до появата и на конкурентни хирургични системи (Hugo, Versius, Senhance и др.), както и до насочване на усилията в разработване на софтуер от ново поколение, вкл. и евентуално бъдещо внедряване на изкуствен интелект. Работата на конзола при робот-асистирания метод осигурява на хирурга сегнало положение, ергономичен ръчен контрол и по-добра визуализация на тъканите, намалявайки умората и подобрявайки прецизността на движенията в сравнение с изправената позиция при отворените и лапароскопските операции. Роботизираната система осигурява триизмерна визуализация на хирургичното поле с висока разделителна способност, което позволява по-добро очертаване на анатомичните структури и подобрена прецизност в техниките за съхраняване на съдово-нервните снопове, мехурната шийка, уретралния сфинктер и мускулатурата на тазовото дъно. Тази подобрена визуализация допринася за по-ниски нива на установени положителни хирургични граници, респективно и по-добър онкологичен контрол. Минимално инвазивният подход води до намалена интраоперативна кръвозагуба. При хирургичните резултати също е отчетено предимство по отношение на усложненията като раневи инфекции и хернии на предна коремна стена като освен това малките разрези водят до по-малко забележими белези и отличен козметичен резултат. Минимално инвазивният характер на операцията намалява риска от следоперативен

илеус и респираторни усложнения.

Разширената тазова лимфна дисекция включва отстраняване на лимфните възли над външната илиачна артерия и вена, възлите в obturatorната ямка, разположени краниално и каудално спрямо obturatorния нерв, и възлите медиално и латерално на вътрешната илиачна артерия. През последните години редица проучвания доказаха, че тазовата лимфна дисекция при радикална простатектомия не води до статистически значимо подобрение в онкологичните резултати, включително и в преживяемостта. Нещо повече, две големи рандомизирани проучвания не успяха да докажат ползата върху ранните онкологични резултати на разширената спрямо стандартната лимфна дисекция, което ограничава ролята ѝ единствено до по-прецизно стадииране на заболяването с оглед прогноза и необходимостта от допълнително лечение.

Хирургичното отстраняване на простатната жлеза повишава риска от постоперативна еректилна дисфункция. Тя възниква вследствие на ятрогенната генервация на еректилните нерви около простатата, включително съдово-нервните снопове. При подходящи пациенти се извършва т.нар. невро-съхраняваща простатектомия със запазване на двата съдово-нервни снопа, функционално свързани с еректилната функция и континентността. Този подход е наложен като стандарт за лечение при пациенти с локализиран рак на простатата, в случаите, в които подходът е технически и онкологично осъществим. От съществено значение за постигане на добри резултати е и хирургичният опит.

Освен с потенциалността, качеството на живот след радикална про-

статектомия е свързано и с континентността като запазването и/или възвръщането и зависят от редица фактори. Структури, за които се смята, че имат роля като ендопелвична фасция, съдово-нервни снопове, пубопростатични връзки, горзален съдов комплекс, напречнонабразденият сфинктер, мускулатурата на тазовото дъно, мехурната шийка, обикновено са нарушени до известна степен по време на радикалната простатектомия. Фактори, асоциирани с повишен риск от дългосрочна инконтиненция, включват възраст, висок индекс на телесна маса, придружаващи заболявания, локално авансирал процес, малък хирургичен опит.

Карциномът на простатата е чувствителен на лъчелечение и хормонална терапия, поради което те могат да бъдат провеждани както самостоятелно, така и да бъдат част от мултимодалното лечение на заболяването. Простатният карцином е хормонозависим тумор, чийто растеж се стимулира от андрогените. Ендокринната терапия често се използва като първа линия на лечение при напреднал или метастатичен рак на простатата както и като част от мултимодално лечение в комбинация с хирургия или лъчетерапия. Сред най-широко използваните медикаменти са LHRH-агонисти, чийто механизъм е свързан с блокиране на производството на тестостерон от тестисите. Известни са и анти-андрогени (напр. ензалутамид, бикалутамид и др.), които блокират действието на тестостерона върху раковите клетки чрез свързване с андрогенните рецептори. В общия случай хормонотерапията е инжекционна и се прилага на интервали от няколко месеца. Прицелната терапия при

рак на простатата се използва при авансирал стадий на заболяването, разпространение на карцинома извън простатната жлеза или когато хормоналната терапия е неефективна. При таргетната терапия действието на медикаментите е свързано със спиране на растежа на раковите клетки и повлияване на механизмите за възстановяване на ДНК-то им, като в резултат се постига забавяне на прогреса на заболяването, при по-нисък процент на нежелани събития спрямо конвенционалните химиотерапевтици. ■

#### книгопис:

1. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2017.
2. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol*. 2008;26:231–6.
3. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy: is there a chance of cure? *J Urol*. 2003;169:849–54.
4. 15th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology, *Eur Urol Suppl* 2018; 17(1):52.
5. John P. Mulhall, M.D., *Saving Your Sex Life: A Guide for Men with Prostate Cancer*, Chicago, Hilton Publishing Company, 2008
6. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol*. (2004) 34(8):463–8.
7. Wang J, Hu K, Wang Y, Wu Y, Bao E, Wang J, Tan C, Tang T. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Robot Surg*. 2023 Dec;17(6):2617–2631.
8. Touijer, K.A., et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 532.
9. Lestingi, J.F.P., et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2021. 79: 595.