

Naša iskustva u liječenju karcinoma prostate

Anton Maričić, Željko Fučkar, Petar Orlić, GianPaulo Velčić, Miomir Zelić, Damir Dimec, Maksim Valenčić, Romano Oguić, Vladimir Mozetić, Dean Markić, Josip Španjol

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Stručni članak

UDK 616.65-006.6-085

Prispjelo: 21. listopada 2005.

Tijekom 14 godina (1991.-2004.) kod 1082 bolesnika dijagnosticirali smo karcinom prostate. Više od 59% bolesnika bili su u dobi iznad 70 godina. Najčešći simptomi karcinoma prostate bili su učestalo mokrenje i križobolja.

Kod prvoga pregleda oko 37% bolesnika imalo je zahvaćena oba lobusa prostate, a kod 39% bolesnika nađene su metastaze. Najčešće su metastaze (35%) u koštanom sustavu (kosti zdjelice i LS kralješnica), a samo u 4% bolesnika našli smo ih u solidnim organima (pluća i jetra).

Po TNM klasifikaciji stadiji T1 i T2 dijagnosticirani su kod 752 (70%) bolesnika.

Patohistološkim pregledom kod 56% bolesnika nađen je Gleason score 2, a Gleason score 3 kod 35%.

Kod samo 9% bolesnika učinili smo radikalnu prostatektomiju. Najčešće smo primjenjivali kombinaciju kastracije i antiandrogena (55% bolesnika) te kombinaciju kastracije i Estracyta (20%).

Ključne riječi: antiandrogena terapija, rak prostate, radikalna prostatektomija

UVOD

Dobitnik Nobelove nagrade Charles Huggins sa suradnicima 1941. godine postavio je temelje hormonskom liječenju karcinoma prostate dokazujući njegovu ovisnost o androgenima (1). Kastracijom bolesnika, odnosno davanjem estrogena koji smanjuju razinu cirkulirajućega testosterona, postignuta je za ono doba dramatična remisija tumora. Početno oduševljenje rezultatima liječenja ubrzo je splasnulo zbog njegova kratkotrajnoga učinka. Ta je spoznaja djelovala na razvoj dopunskih strategija liječenja, poput adrenaletomije, kirurške i medikamentozne hipofizektomije, te na oblikovanje i primjenu novih antiandrogena, antiprogestina i antiprolaktina. Te nove i dopunske terapije smanjile su mortalitet i morbiditet, ali nisu uspjele značajno pridonijeti produženju preživljavanja bolesnika.

Kod relativno malog broja bolesnika otkriva se u početnom stadiju bolesti i podvrgava radikalnom liječenju, a veći dio bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze već pokazuje znakove lokalno uznapredovale bolesti ili udaljenih metastaza. Znatno dio bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate zbog visoke životne dobi ne smatra se dobrim kandidatima za radikalno liječenje. Stoga se danas još uvijek velika većina bolesnika s karcinomom prostate podvrgava hormonskom liječenju, kojim se kod znatnoga broja bolesnika uspijeva postići i višegodišnja remisija bolesti. Međutim, izlječenje je moguće postići jedino radikalnim liječenjem u smislu radikalne prostatektomije ili radikalnoga zračenja.

Usprikoš znatnom napretku u posljednjem desetljeću i danas osnovne postavke dijagnostike i liječenja karcinoma prostate predstavljaju seriju negativnih spoznaja: etiologija bolesti - nepoznata; hormonska terapija - palijativna; osnovna dijagnostika (palpatorni nalaz i citološka punkcija) nepromijenjena u ovom stoljeću; ultrazvučna dijagnostika - nedovoljno pouzdana, praćenje rezultata liječenja - bez dovoljno egzaktnih parametara.

BOLESNICI I METODE

Svrha je rada prospektivno praćenje novootkrivenih bolesnika s karcinomom prostate na našem odjelu u razdoblju od 1991. do 2004. godine. Dijagnostika, liječenje i praćenje bolesnika provedeni su prema postojećem Protokolu Hrvatskoga urološkog društva. Dijagnostička obrada sastoji se od digitorektalnoga pregleda prostate, abdominalnoga ili transrektalnoga UZV prostate, IVU, rentgenograma skeleta, citološke transrektalne punkcije, PSA, CT-a i scintigrama skeleta. Klinički stadij bolesti procjenjuje se na temelju rezultata navedenih pretraga i izražava se u TNM sustavu. Tumori se dijele prema histološkom kriteriju (Gleason score) na dobro diferencirane (Gleason 1), srednje diferencirane (Gleason 2) i slabo diferencirane (Gleason 3). Radikalna se prostatektomija radila retropubičnim putem. Kontrolne preglede obavljamo u razmacima od 3 mjeseca. Kontrolna obrada sastoji se od digitorektalnoga pregleda, UZV prostate i bubrega, PSA te rendgenograma kostiju i pluća i scintigrafije skeleta u određenim slučajevima. Najkraća je opservacija 6 mjeseci, najdulja 13 godina. Pod progresijom bolesti tijekom opservacije podrazumijevamo pojavu metastaza, progresiju lokalnoga nalaza ili porast vrijednosti PSA.

REZULTATI I RASPRAVA

U narečenom razdoblju otkrili smo 1082 karcinoma prostate (tablica 1.). U tablici prikazan je broj novootkrivenih bolesnika s karcinomom prostate po godinama. Uočljivo je da je najviše novih bolesnika otkriveno 2001.-2004. godine.

Digitorektalni pregled prostate i danas je osnovna dijagnostička metoda za otkrivanje karcinoma prostate. Kod suspektanoga palpatornoga nalaza slijedi punkcijska biopsija prostate transrektalnim putem, koja je uspješna u preko 70% bolesnika. U zadnjem desetljeću istraživanja su usmjerena na otkrivanje obilježivača karcinoma prostate kao što je to PSA, totalni i slobodni.

TABLICA 1.
 Broj novootkrivenih karcinoma prostate
 TABLE 1
 Number of newly diagnosed prostate carcinomas

Godina Year	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	Zbir Total
Bolesnici Patients	27	33	60	46	56	75	54	57	59	70	137	128	131	148	1082

TABLICA 2.
 Uznappedovali karcinom prostate (TNM)
 TABLE 2
 Advanced prostate carcinoma (TNM)

TNM stadij TNM stage	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04
T3aN0M1b	4	7	17	10	11	18	12	11	17	16	21	25	26	29
T3bN0M1b	3	3	12	7	6	5	5	7	9	11	14	13	13	16
T3cN1M1b	1	1	4	2	1	2	3	2	3	2	3	3	3	5
T3cN1M1c	2	2	6	3	5	3	2	2	0	1	2	1	2	2
T4N2M1c	0	1	2	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
Zbir Total	10	14	41	23	23	29	22	22	30	31	40	43	45	51

TABLICA 3.
 Podjela karcinoma prostate prema histološkoj slici
 TABLE 3
 Distribution of prostate carcinomas according to histological image

G1	98	(9%)
G2	611	(56%)
G3	373	(35%)

PSA je kod nas određivan parcijalno u određenim vremenskim razdobljima, jer nismo imali reagensa tijekom cijeloga ispitivanja.

Bolesnika starijih od 70 godina bilo je 634 (59%). U kliničkoj slici kod njih su dominantni simptomi bili otežano mokrenje, križobolja i retencija. Zanimljivo je da je veliki broj bolesnika (30,1%) prvi put potražio liječničku pomoć zbog koštane simptomatologije.

Već na početku liječenja metastaze je imalo čak 422 bolesnika (39%). Njihova je lokalizacija bila najčešća u koštanom sustavu (35%) te u solidnim organima (4%). U naših bolesnika desni lobus prostate bio je zahvaćen kod 34%, a lijevi u 29% bolesnika. Oba lobusa prostate angažirana su u 37% slučajeva, što također potvrđuje uznapredovali stadij bolesti.

Za određivanje kliničkoga stadija bolesti koristimo se klasifikacijom Međunarodne unije za borbu protiv raka, tzv. TNM sustavom i histološkom gradacijom tumora. Prema TNM sus-

tavu lokalizirani karcinom prostate, koji obuhvaća T1 i T2 stadij imalo je 658 bolesnika, a uznapredovali karcinom 424 bolesnika.

U tablici 2. prikazani su bolesnici s uznapredovalim karcinomom prostate prema stadiju i godinama.

Na tablici 3. uočljiva je prevaga umjereno diferenciranoga karcinoma prostate (Gleason 2) s 56% bolesnika (3). Slijedi ga slabo diferencirani karcinom (Gleason 3) kod 35% bolesnika, a samo u 9% bolesnika nađen je dobro diferencirani karcinom (Gleason 1).

Na tablici 4. uočljivo je da je najveći broj naših bolesnika (55%) liječen kombinacijom kastracije i antiandrogena (5). Bolesnici su u početku dobivali ciproteronacetat, a zadnjih nekoliko godina dobivaju i flutamid (7,9).

U velikoga broja bolesnika već su kod prvoga pregleda pronađene metastaze, te je kod njih uz kastraciju u terapiju uveden i Estracyt (4).

TABLICA 4.
 Liječenje karcinoma prostate
 TABLE 4
 Treatment of prostate carcinoma

	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	Zbir Total
Kastr+ estrogeni Castration+ estrogens	16	17	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Kastr+ Antiandrogeni Castration+ anti-androgens	2	3	11	12	31	43	37	37	39	42	88	76	85	94	55
Kastracija+ Estracyt Castration+ Estracyt	6	7	25	12	13	17	11	12	15	13	19	16	18	23	20
Kastracija Castration	0	0	4	12	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Antiandrogeni Antiandrogens	0	0	4	2	1	1	2	3	2	4	4	7	3	4	4
Estracyt Estracyt	0	2	3	5	3	8	1	1	2	2	2	1	1	2	4
Panprostatekt. Radical Prostatectomy	3	4	1	1	2	4	3	4	1	8	7	9	22	23	9
TUR Karcinoma TUR of the prostate carcinoma	3	5	2	0	0	0	0	0	0	0	3	3	2	2	2

U prvim godinama te studije u liječenju smo primjenjivali kombinaciju kastracije i estrogena (Honvan) kod 4% bolesnika.

U bolesnika s rakom prostate zračenje se koristi kao radikalni, adjuvantni i palijativni postupak. Radikalna radioterapija alternativni je postupak liječenja u bolesnika u T1 i T2 stadiju bolesti te terapija izbora u bolesnika u T3 i dijelom u T4 stadiju bolesti. Na zračenje smo se rijetko odlučivali u pojedinačnim slučajevima uznapredovaloga karcinoma prostate kao adjuvantni i palijativni postupak. Razlog su rijetke primjene zračenja kod naših bolesnika određeni tehnički i organizacijski problemi u Zavodu za radioterapiju i onkologiju.

Radikalnu prostatektomiju radili smo kod lokaliziranoga karcinoma prostate. Učinili smo 94 panprostatektomije (12). Zanimljivo je da su recidivi bolesti zapaženi nakon više od 5 godina nakon operacije (13).

TUR karcinoma prostate zbog rješavanja opstrukcije i formiranja "vodenog puta" radili smo samo u 2% bolesnika u prvim godinama toga ispitivanja. Zbog vrlo brze progresije bolesti nakon TUR-a, s brzim letalnim ishodom, koju smo zapazili kod tih bolesnika, mi smo se u kasnijem tijeku studije rijetko odlučivali na TUR karcinoma prostate (11).

Do progresije bolesti tijekom liječenja došlo je kod 208 bolesnika (22,3%). Progresija se očitovala porastom PSA markera i pojavom metastaza. Do pojave metastaza dolazilo je najčešće

unutar godine dana nakon početka liječenja (137 bolesnika - 13%).

ZAKLJUČAK

Karcinom prostate bolest je muškaraca starije životne dobi - 634 bolesnika (59%) iznad 70. godine života.

Na početku liječenja metastaze su nađene kod 420 bolesnika (39%).

Dijagnostika se sastojala od digitorektalnoga pregleda, PBP, PSA, ultrazvuka, rtg, scintigrafije skeleta, CT-a.

Radikalna prostatektomija učinjena je u 94 bolesnika (9%).

Do progresije bolesti tijekom liječenja dolazi najčešće nakon godinu dana (137 bolesnika - 13%).

Kod 8 bolesnika (8%) s radikalnom prostatektomijom došlo je nakon 3-5 godina do recidiva.

LITERATURA

1. Hugins C, Hondges CV. Studies on prostatic cancer the effect of castration, of estrogens and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293.
2. Frank IN. Urologic et maqle genital cancers U: Rubin P. *Clinical oncology.* NY: Rochester. American Cancer Society 1978.

3. Mostoffi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 1975;59:111.
4. Elder JS, Catalona WJ. Management of newly diagnosed metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1984;11:283.
5. Schmidt JD. Endocrine therapy for prostatic cancer. *Clin Oncol.* 1983;2:357.
6. RW Glashan, MRG. Robinson. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1981;53:624.
7. Neumann F, Jacobi GH. Antiandrogens in tumour therapy. *Clin Oncol.* 1982;1:41.
8. Brendler CB. Hormonal therapy of prostatic. *J Urol.* 1985;133:650.
9. Wein AJ, Murphy JJ. Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *J Urol.* 1973;109:68.
10. Smith PH, Robinson M, Richards B, Suci S, De Pauw M, Sylvester R, Denis L. Estramustine phosphate in prostate cancer. EORTC experience: preliminary results of protokol 30762. *Urology.* 1984;23(Suppl.):64.
11. Hanks EG, Liebel S, Kramer S. The dissemination of cancer by transurethral resection of locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 1983;129:309.
12. Gibbons RP. Total prostatectomy for localised prostatic cancer. *J Urol.* 1984;131:73.
13. Schmidt JD. Treatment of localised prostatic carcinoma. *Urol Clin N Am.* 1984;11:305.

OUR EXPERIENCES IN TREATMENT OF PROSTATE CARCINOMA

Anton Maričić, Željko Fučkar, Petar Orlić, GianPaulo Velčić, Miomir Zelić, Damir Dimec, Maksim Valenčić, Romano Oguić, Vladimir Mozetić, Dean Markić, Josip Španjol
Clinic for Urology, University Hospital Center Rijeka, Croatia

ABSTRACT

In the course of 14 years (from 1991 to 2004) we had diagnosed the prostate carcinoma in 1082 patients. More than 59% patients were over 70 years old. The most frequent symptoms of prostate carcinoma are frequent urination and backache. At first examination 37% of patients had both prostate lobes involved, while in 39% of patients there were metastases. The most frequent (35%) were in bone system (pelvis and spine); while only in 4% we found metastases in solid organs (lungs and liver). According to the TNM classification, T1 and T2 were diagnosed in 752 (70%) of patients. Pathohistological examination discovered Gleason score 2 in 56% of patients and Gleason score 3 in 35%. In 9% of patients we performed radical prostatectomy. Most often we applied the combination of castration and antiandrogen (55%) and combination of castration and Estracyt (20%).

Key words: antiandrogen therapy, prostate carcinoma, radical prostatectomy