

## Bolesnici liječeni zbog karcinoma prostate u Županijskoj bolnici Čakovec u protekle dvije godine

Antonio Plešnar <sup>1</sup>, Mirko Perković <sup>1</sup>, Ana Jurin <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Županijska bolnica Čakovec, <sup>2</sup> Dom zdravlja Čakovec

Stručni članak

UDK 616.65-006.6-085

Prispjelo: 14. listopada 2005.

Rak prostate je značajan uzrok pobola i smrtnosti muškaraca srednje i starije dobi. Drugi je po učestalosti dijagnosticiranih zloćudnih tumora u muškaraca u SAD-u i u Europi. Ovim radom želi se prikazati broj liječenih bolesnika u Županijskoj bolnici Čakovec u razdoblju od siječnja 2002. godine do siječnja 2004. godine. Koristila se retrospektivna analiza povijesti bolesti, otpusnih pisama te operacijskih protokola. U tijeku dvije godine učinjeno je 70 transrektalnih biopsija prostate s 12 cilindara, od čega je u 39 bolesnika otkriven karcinom prostate, a u 3 bolesnika u kojih je biopsija bila negativna karcinom prostate je slučajno nađen prilikom TURP-a. Prosječna dob liječenih bila je 72 godine (51-90), uz Gleason score 6,12 te prosjek PSA 32,4 (5,2-159). Učinjeno je 10 radikalnih prostatektomija, 23 subkapsularne orhidektomije, a u 6 bolesnika provedena je kemijska kastracija LH-RH agonistima. Radikalna iradijacija provedena je u 16 bolesnika sa stadijem T2 u kojih je radikalni kirurški zahvat bio kontraindiciran, a u 7 bolesnika s proširenošću osnovne bolesti provedena je palijativna iradijacija.

Samo rano otkrivanje bolesti može dovesti do uspješnog liječenja, stoga u svih bolesnika upućenih u Urološku ambulantu u dobi iznad 50 godina treba tražiti i isključiti postojanje neoplastičkog procesa prostate.

**Ključne riječi:** karcinom prostate, liječenje, Županijska bolnica Čakovec

### UVOD

Rak prostate je značajan uzrok pobola i smrtnosti muškaraca srednje i starije životne dobi, a učestalost je evidentno u porastu u svim krajevima svijeta (1). Rak prostate je treći po incidenciji, a šesti na ljestvici smrtnosti među muškarcima. Od svih novootkrivenih zloćudnih bolesti muškaraca, na rak prostate otpada 8%. U različitim dijelovima svijeta, razlike u incidenciji i smrtnosti od raka prostate vrlo su velike. Rizični čimbenici za nastanak raka prostate su dob, rasna pripadnost, pojava raka prostate u bližih srodnika, virusi te drugi, još nedovoljno istraženi mogući uzročnici (2).

Učestalost tumora je u SAD 107/100.000, u Europi 46/100.000, u Japanu 39/100.000 (3), dok je u Hrvatskoj 29.9/100.000 (2). Prije 50. godine života dijagnosticira se u oko 1% bolesnika, da bi u šestoj i sedmoj deceniji života učestalost naglo porasla i najveći broj dijagnosticiranih ih je u osmoj deceniji (4).

Uzroci nastanka ovog tumora kao i njegova patogenezna nisu još dovoljno razjašnjeni. Svjetska zdravstvena organizacija je 1980. godine objavila klasifikaciju malignih tumora prostate. Najznačajniji su maligni tumori epitelnog podrijetla. Većina karcinoma su adenokarcinomi kojima pripada više od 95% tumora i nastaju iz epitela perifernih žlijezda i kanalića prostate i lokalizirani su periferno subkapsularno (5). Karcinomi koji su podrijetlom iz centralnih kanalića prostate su rjeđi i histološki mogu imati sliku adenokarcinoma, tranziciocelularnih karcinoma ili su kombinacija oba tipa. Još je rjeđi endometrioidni karcinom, te planocelularni karcinom. Sarkomi su vrlo rijetki 0,01-1,0 % svih malignih tumora prostate.

Tumorske metastaze u prostati su rijetke, a obično je zahvaćena sistemskim širenjem limfoma i leukemije.

Pri ocjenjivanju vjerojatnosti rasta i širenja tumora koristi se Gleason sistem, koji se sastoji od Gleason gradusa i Gleason skora (6). Gleason gradus temelji se na izgledu stanica prostate

pod mikroskopom ("pattern of growth") i izražava se skalom od 1 do 5, pri čemu gradus 1 označava dobro diferencirane stanice, a gradus 5 one koje su loše diferencirane.

Dva najzastupljenija gradusa se potom zbrajaju u Gleason score, s tim da se najzastupljeniji gradus navodi prvi (npr. Gleason 3+4=7).

U tijeku patohistološke analize mogu se naći i intraepitelne neoplazije koje su vjerojatno prekursor karcinoma prostate te se označuju kao PIN1-3 (7). Kada nema dovoljno citoloških atipija da bi se potvrdila maligna bolest, tada se označuje kao ASAP (atypical small acinar proliferation) (8).

Za rano otkrivanje bolesti bitna su tri parametra, i to: digitorektalni pregled, PSA (prostata specifični antigen) i ultrazvuk.

Digitorektalni pregled je najstarija metoda koja zbog svoje jednostavnosti i primjenjivosti ima primarni dijagnostički značaj, ali je nespecifična te ju je potrebno nadopuniti UZV pregledom i PSA.

Za PSA zna se od 1971 godine (Harry), dok je serološki test dostupan od 1980. godine (Wang). PSA je serumski glikoprotein od 34000 Daltona kojeg secernira citoplazma prostatičkih žlijezda (9). Njegove normalne vrijednosti zavise o starosti ispitanika i kreću se od 0 do 6,5 ng/ml, ali se 4 ng/ml uzima kao gornja granica normalne vrijednosti.

PSA nije tumorski biljeg jer mu vrijednosti mogu biti povećane i u drugih bolesti prostate, kao što su benigna hiperplazija prostate ili upala prostate. Unatoč tome, PSA se smatra idealnim pokazateljem relapsa bolesti. U krvi postoji u vezanom i slobodnom obliku i upravo je omjer slobodnog PSA (f-PSA) i ukupnog PSA (t-PSA) bitan za razlikovanje oblika bolesti prostate. Naime, ukoliko je spomenuti omjer (f/t PSA) manji od 0.20, gotovo je sigurno da se radi o karcinomu, dok će više vrijednosti govoriti u prilog ostalih, dobroćudnih bolesti prostate. Uvođenjem PSA potisnuti su ostali biljezi, kao što je kisela prostatična fosfataza.

Nedavno je identificiran i novi biomarker, EPCA (early prostate cancer antigen), koji bi mogao postati nadopuna postojećem testu PSA, jer ima nešto višu specifičnost i senzitivnost, ali su istraživanja na tom području još u tijeku. (10)

Ultrazvučna pretraga prostate koja se standardno koristi može biti transabdominalna i transrektalna. Transabdominalni ultrazvuk prostate nedovoljno prikazuje njenu unutrašnju arhitekturu pa je zato neodgovarajuća u ranom otkrivanju novotvorina prostate. Za transrektalni UZV koriste se endosonde od 5 do 7,5 Hz (11). U slučaju biopsijom verificiranog karcinoma prostate, UZV nalaz se upotpunjuje CT ili MR, a potom i scintigrafijom kostiju.

Biopsija prostate se od uvođenja metode 1930. godine, kad ju je Ferguson učinio perinealnim putem, te prve transrektalne biopsije 1937. godine (Astraladi) do danas promijenila, zahvaljujući razvoju opreme, što je omogućilo poboljšanje osjetljivosti i točnosti pretrage. Promjene se uglavnom odnose na tehniku uzimanja uzoraka, broj uzetih uzoraka i mjesta s kojih se oni uzimaju. Tako se pokazalo da tradicionalna sekstant biopsija, kojom se uzimalo šest uzoraka - po dva iz baze, sredine i apeksa prostate, ne zahvaća ni 30% tumora.

Potom je rađena studija uzimanja osam uzoraka, kada su se uz lateralnu sekstant biopsiju uzimali i uzorci iz sredine prostate - lijevo i desno medijalno. Studija pet regija uključuje standardnu sekstant biopsiju te po dvije lateralne biopsije sa svake strane i tri biopsije u samoj sredini prostate, ali je ova metoda imala i do 80% jakih hematurija radi centralnih biopsija. Studija uzimanja deset uzoraka je uz standardnih šest uključivala i lateralne periferne zone, koje su povećale otkrivanje karcinoma za 14%. Naime, pokazalo se da je među bolesnicima s karcinomom koji su promašeni rutinskom sekstant biopsijom, njih 77% otkriveno lateralnim biopsijama.

Trenutačno se većina autora slaže da je optimalan broj uzoraka 8 ili 10, čime se otkriva 95% karcinoma, no kod prostata većih od 50 cm<sup>2</sup> preporučuje se uzeti 12 uzoraka (12).

Danas je standardna metoda transrektalna biopsija prostate vođena transrektalnom ultrazvučnom sondom od 5 do 7,5 Hz uz igle 18 G s pištoljem za biopsiju.

Karcinom prostate je u većini slučajeva spororastući tumor. Pri postavljanju dijagnoze, metastaze imaju više od 50% bolesnika. Liječenje bolesnika, osim o stadiju osnovne bolesti u trenutku

otkrivanja, ovisi i o daljem očekivanom trajanju bolesnikova života, pa se tako u bolesnika mladih od 70 godina i dobrog su općeg stanja, kojima je PSA < 20ng/ml, a tumor se klasificira kao T1T2, indicira radikalna prostatektomija. Kod ostalih bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti ili zahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima uz antiandrogenu hormonalnu terapiju, potrebno je i radioterapijsko liječenje.

Radioterapija ili brahiterapija metode su izbora u svih bolesnika s dobro i srednje diferenciranim tumorima u stadiju T1T2T3 bez znakova diseminirane bolesti (13). Da bi radioterapija bila uspješna, daju se visoke doze zračenja uglavnom između 65 i 75 Gy u trajanju od 6 do 8 tjedana. Lokalni relaps ili rezidualna bolest nakon radikalne kirurgije učinkovitije se kontroliraju radioterapijom. Radikalna prostatektomija u odnosu na radikalnu iradijaciju ima bolje rezultate u izlječenju bolesti (13). Način liječenja, dakle, ovisi o brojnim čimbenicima, no moglo bi se zaključiti kako je u bolesnika s visokim rizikom smrtnosti od raka prostate ili skorog pojavljivanja simptoma indicirano neodgovorno radikalno lokalno liječenje - bilo kirurško ili radioterapijsko. No s obzirom na niski stupanj zloćudnosti i vrlo polaganu progresiju ove bolesti, u starijih bolesnika s prethodnim ozbiljnim srčanim, neurološkim ili drugim bolestima može se odustati od bilo kakvog neposrednog liječenja i podvrgnuti ih samo brižljivoj opservaciji ("watchfull waiting") (2).

Ovim radom želi se prikazati broj liječenih bolesnika i način liječenja u Županijskoj bolnici Čakovec. Dalje praćenje bolesnika je u tijeku.

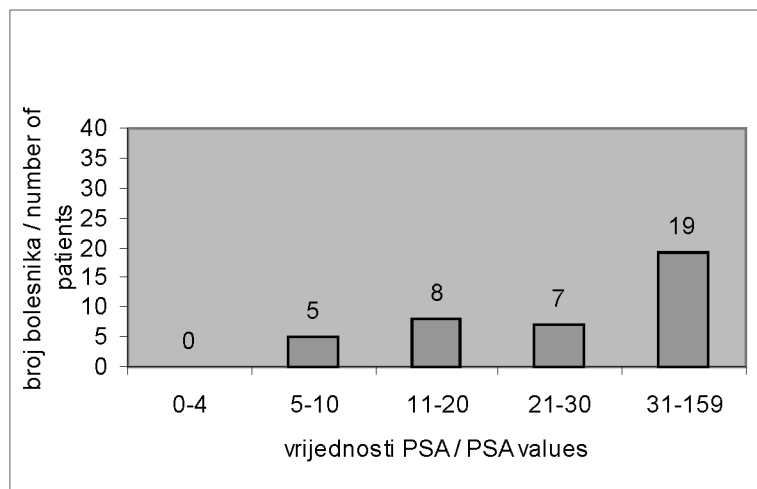
## METODE

Ispitanici:

Temeljem retrospektivne studije bolesnika starijih od 50 godina pregledanih na Urološkom odsjeku Odjela za kirurgiju ŽB Čakovec u razdoblju od siječnja 2002. godine do siječnja 2004. godine izdvojeno je 70 bolesnika u kojih je postojala sumnja na karcinom prostate. Iz dokumentacije tih bolesnika (povijesti bolesti, otpusna pisma, operacijski i ambulantni protokoli) analizirani su provedeni dijagnostički postupci i provedena terapija. Postupci:

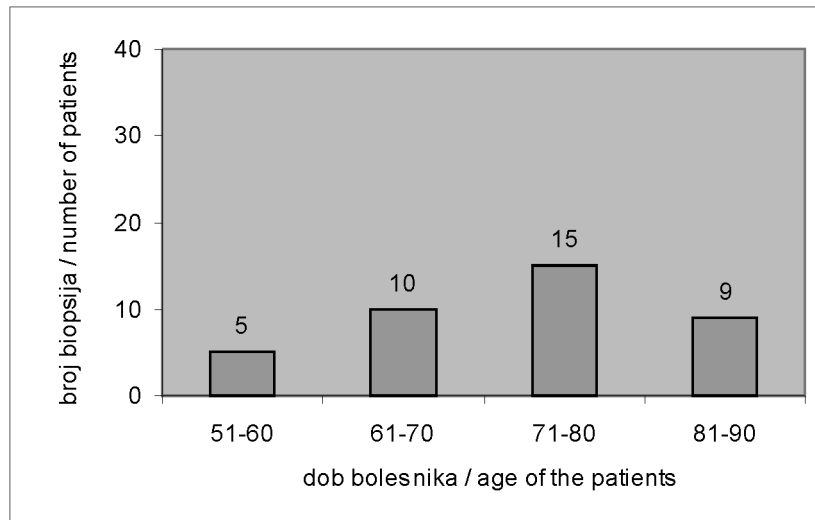
Svi bolesnici obrađeni su uobičajenim postupcima koji se provode u Urološkoj polikliničko-konzilijarnoj službi ŽB

GRAFIKON 1/ FIGURE 1  
Vrijednosti PSA kod bolesnika / PSA values in patients



GRAFIKON 2 / FIGURE 2

Broj pozitivnih biopsija za bolesnike određene životne dobi / Number of positive biopsies in particular age groups



Čakovec :

- klinički urološki pregled (anamneza i klinički status) te transabdominalni (sonda 4.0 - 5.1 Hz) i transrektalni (biplanarna endosonda 7,5 Hz) UZV
- laboratorijske pretrage: PSA, f/t PSA (grafikon 1)
- PHD materijala koji je dobiven biopsijom prostate (12 polja) s biopsijskom iglom 18G pomoću pištolja za biopsiju (grafikon 2)
- po verifikaciji karcinoma prostate učinjene su i dodatne pretrage CT i scintigrafija kostiju.

## REZULTATI

Retrospektivnom analizom iz ukupnog broja pregledanih bolesnika starijih od 50 godina, temeljem laboratorijskih nalaza (PSA, f/t PSA) te kliničkog pristupa (pregled te transabdominalni i transrektalni UZV) odabrano je 70 bolesnika u kojih je postojala sumnja na karcinom prostate. Njima smo napravili biopsiju prostate (12 polja). PHD analizom materijala dobivenih biopsijom nađen je karcinom prostate u 39 bolesnika (grafikon 3). Spomenutom pretragom određeni su stadiji bolesti pojedinih ispitanika. Dodatnom CT analizom u ovih se bolesnika utvrdila proširenost osnovne bolesti.

Od 39 bolesnika u kojih je nađen karcinom prostate, njih 10 bilo je sa stadijem bolesti T1, T2 i PSA < 20ng/ml bez propagacije osnovne bolesti. Liječeni su radikalnom retropubičnom prostatektomijom s pelvičnom limfadenektomijom, od čega su četiri učinjene u našoj ustanovi.

Od ostalih 29 bolesnika, 23 su liječena bilateralnom supkapsularnom orhidektomijom, a u 6 bolesnika provedena je kemijska kastracija LH-RH agonistima (goserelin, sc); (grafikon 4).

U 3/31 bolesnika u kojih je biopsija bila negativna karcinom prostate nađen je nakon provedene transuretralne elektroresekcije organa.

16 bolesnika sa stadijem T2, koji su imali kontraindikacije za radikalnu retropubičnu prostatektomiju, upućeni su na radikalnu iradijaciju (grafikon 5).

Scintigrafskim ili RTG pregledom kostiju u 7 bolesnika pro-

nađena je proširenost osnovne bolesti i upućeni su na palijativnu iradijaciju s linearnim akceleratorom - MEVATRON (grafikon 5).

Prosječna dob liječenih bila je 72 godine (51-90), uz Gleason score 6,12 te prosjek PSA 32,4 (5,2-159); (grafikon 6).

## RASPRAVA

Karcinom prostate je najčešći maligni tumor muškaraca iznad 65 godina života. S obzirom na rastuću starost populacije očekuje se i daljnji porast učestalosti zloćudnog tumora prostate. Za plansko liječenje karcinoma prostate nužno je utvrditi dob i opće stanje bolesnika, dokazati dijagnozu pomoću histološkog ili citološkog nalaza te utvrditi maligni potencijal tumora. Pristupajući planskoj terapiji karcinoma prostate bitno je razdvojiti tri grupe bolesnika.

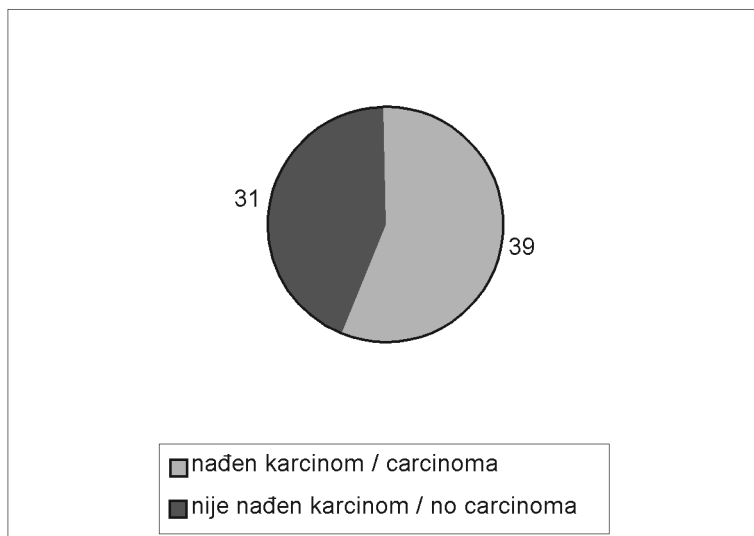
U prvoj su skupini bolesnici čiji nalaz zahtijeva radikalnu prostatektomiju. Preduvjet je dobro opće stanje koje dozvoljava kirurški zahvat te očekivano trajanje života još barem 10 godina. Nalaz mora biti lokalizirana bolest, s PSA manjim od 20 ng/ml bez regionalnih i udaljenih metastaza. Kod takvih bolesnika moguće je potpuno izlječenje. Naravno da je i u tom stadiju izbor liječenja radikalna iradijacija.

U drugoj grupi su bolesnici s uznapredovalom bolešću. Toj grupi pripadaju bolesnici čiji je karcinom probio granice prostate, te imaju regionalne ili udaljene metastaze. Oni čine većinu oboljelih od karcinoma prostate. Kod njih nije moguće izlječenje već se terapijom može usporiti napredovanje bolesti, kao i olakšati simptome.

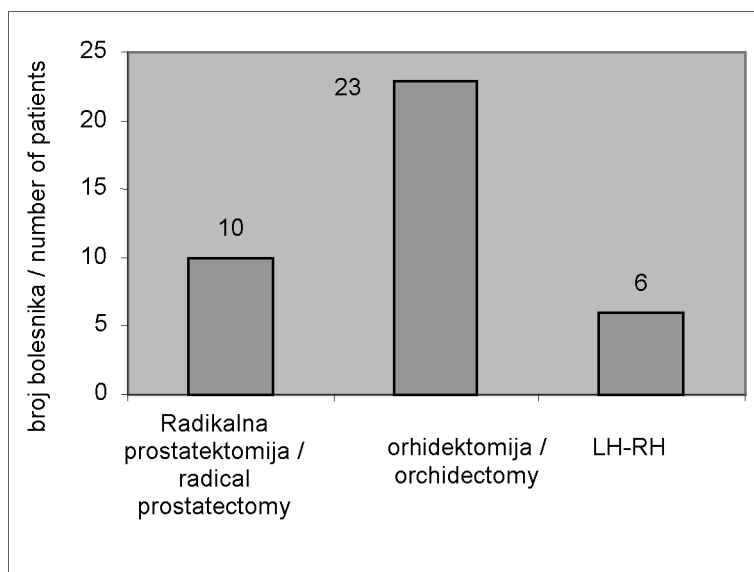
U trećoj grupi su bolesnici s takozvanom stacionarnom bolešću. To su bolesnici kod kojih pokazatelji ukazuju na inaktivni karcinom i to su obično bolesnici starije dobne grupe (iznad 80 godina). Kod njih se, osim redovitih kontrola, ne bi trebalo provoditi drugo liječenje.

Naša je težnja da se u Urološkoj ambulanti što ranije dijagnosticira karcinom prostate, i to u početnoj fazi kada je moguće potpuno izlječenje. Nažalost, još uvijek se bolesnici upućuju iz ambulante opće medicine u uznapredovalim fazama neprepoznate karcinomatozne bolesti.

GRAFIKON 3 / FIGURE 3  
Rezultati biopsija (PHD) / Biopsy results (PHD)



GRAFIKON 4 / FIGURE 4  
Broj bolesnika podvrgnut pojedinom načinu liječenja / Number of patients according to therapeutic procedure



Stoga je i prosječna dob liječenih bolesnika relativno visoka (grafikon 2) kao i vrijednosti PSA koji korelira sa stupnjem proširenosti bolesti.

Provedenom studijom među svim pregledanim muškarcima starijim od 50 godina koji su se javili u našu ambulantu, kod njih 39 dijagnosticiran je karcinom prostate, što je podjednako s učestalošću ove bolesti u svijetu.

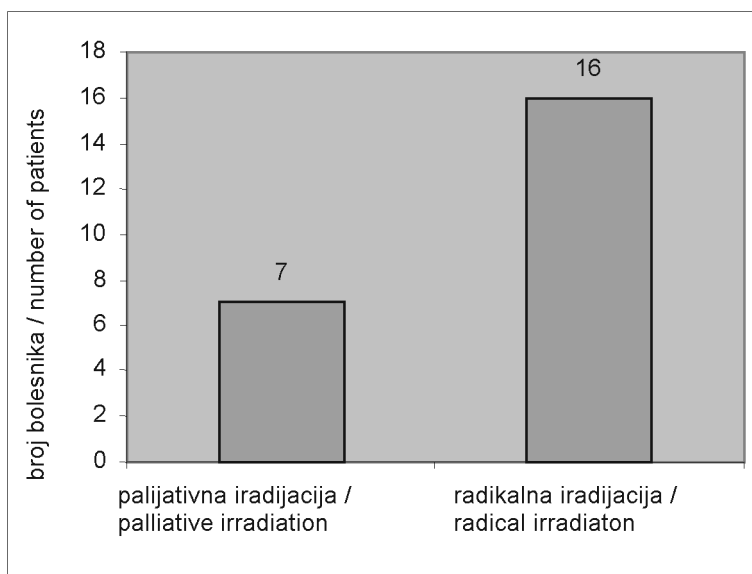
Samo angažiranim pristupom, bilo stalnom edukacijom liječnika opće medicine, bilo bolesnika preko javnih tribina ili glasila, može se utjecati na rano otkrivanje bolesti, a time i izlječenje bolesnika, te na taj način smanjiti i troškove liječenja. Svi muškarci iznad 50. godine života trebali bi doći na preventivni pregled u Urološku ambulantu.

## ZAKLJUČAK

Provedena retrospektivna analiza postupaka dijagnosticiranja bolesti i provedenog liječenja bolesnika u ŽB Čakovec ukazuje da su provedeni dijagnostički postupci te provedeni postupci liječenja bili u razini uobičajenih kliničkih pristupa u nas i u svijetu. Samo rano otkrivanje bolesti može dovesti do uspješnog liječenja. Stoga kod svih bolesnika upućenih u Urološku ambulantu u dobi iznad 50 godina treba tražiti i isključiti postojanje neoplastičkog procesa prostate.

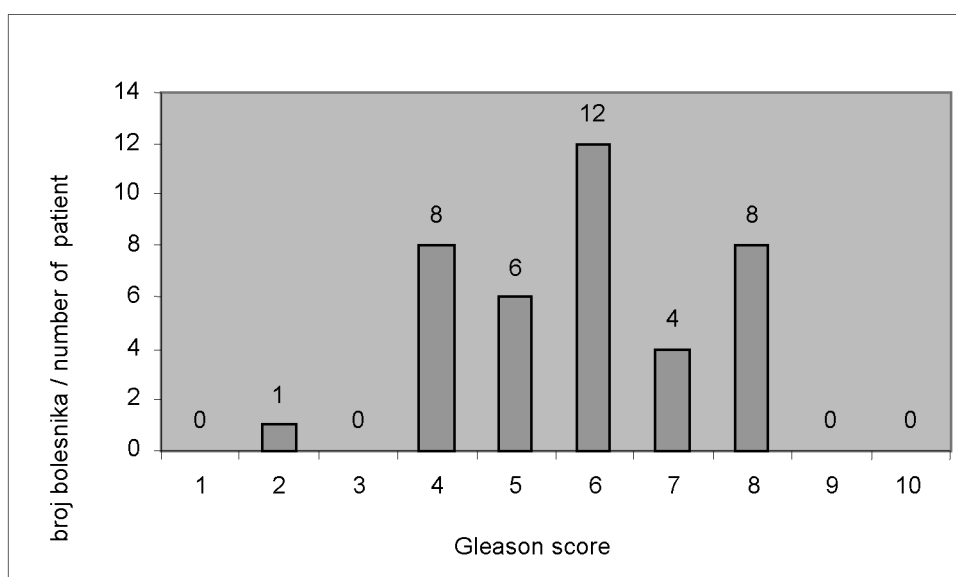
GRAFIKON 5 / FIGURE 5

Broj bolesnika podvrgnut pojedinoj vrsti zračenja / Number of patients according to irradiation procedure



GRAFIKON 6 / FIGURE 6

Broj bolesnika za pojedine vrijednosti Gleason scorea / Number of patients for particular Gleason score



#### LITERATURA

1. Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM. Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. *Cancer*. 1994;73:1704-7.
2. Mršić - Krmpotić Z, Roth A, i sur. Internistička onkologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2004. str 405-7.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *Cancer* 1992;42:19-39.
4. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *Cancer J Clin*. 1995;45:8-31.
5. Brawn PN. The dedifferentiation of prostate cancer. *Cancer*. 1983;52:246-251.
6. Gaeta JF, Englander LC, Murphy GP. Comparative evaluation of the National Prostatic Cancer Treatment Group and Gleason system for pathologic grading of primary prostatic cancer. *Urology*. 1986;27:306-8.
7. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a pre-malignant lesion of the prostate. *Hum Pathol*. 1986;17:64-71.
8. Epstein JI. Prostatic intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Patholog*. 1994;1:123-34.
9. Benson MC. Prostate specific antigen *J Urol*. 1994;152:2046-8.
10. Walsh PC, i sur. *Campbell's Urology*. 7. izd. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. str 2520-9.
11. Chon CH, i sur. Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. *J Urol*. 2002;167:2457.
12. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, i sur. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite biopsy strategy. *J Urol*. 2000;163(1):152-7.
13. Pilepich MV, i sur. Phase III radiation therapy oncology group (ROTG) trial 86-10 of androgen adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1243.

## PROSTATE CARCINOMA PATIENTS TREATED IN THE COUNTY HOSPITAL ČAKOVEC IN THE PAST TWO YEARS

Antonio Plešnar <sup>1</sup>, Mirko Perković <sup>1</sup>, Ana Jurin <sup>2</sup>

<sup>1</sup> County Hospital Čakovec, <sup>2</sup> Community Health Centre Čakovec

### ABSTRACT

Prostate carcinoma is a significant cause of morbidity and mortality in men of middle and older age. It is second diagnosed malignant tumour among men in the USA and in Europe. Hereby, we would like to present the number of treated patients, as well as therapeutic procedures, at our hospital between January 2002 and January 2004.

We used the retrospective analysis of patients' histories, discharge letters and operation protocols.

During that period 70 transrectal biopsies (with 12 cylinders) were made, finding prostate carcinomas in 39 patients. Three patients with negative biopsies were diagnosed by chance during TURP. The average age of treated patients was 72 years (51-90), with Gleason score 6, 12 and PSA average 32, 4 (5, 2-159).

Ten radical prostatectomies, 23 subcapsular orchidectomies and 6 chemical castrations by LH-RH agonists were made. Further palliative irradiation was performed in 7 patients with bone metastases and radical irradiation in 16 patients who were unable to undergo the surgery.

Only early detection of disease can lead to successful treatment, therefore we should search for prostate tumour in all male patients older than 50 years who come to see urologist.

**Key words:** County hospital Čakovec, prostate carcinoma, treatment,