

Epidemiologija, čimbenici rizika i rano otkrivanje karcinoma prostate

Josip Galić

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Stručni rad

UDK 616.65.006.6-02-073

Prispjelo: 21. kolovoza 2009.

Karcinom prostate čest je karcinom u starijih muškaraca, u porastu je s godinama života i „udružen“ je sa širokim geografskim varijacijama zbog utjecaja različitih čimbenika rizika. Čak i ako se dobnospecifičan porast čini stabilan, problem karcinoma prostate sigurno raste u apsolutnom broju jednostavno zbog starenja populacije.

Povećan broj bolesnika s karcinomom prostate, otkrivenim skriningom pomoću prostatičnoga specifičnog antigena i digi-torektalnoga pregleda, kojima je potrebno liječenje, prouzročit će velike posljedice, i to ne samo ekonomske (povećana potrošnja sredstava za liječenje), nego će prouzročiti i povećanje smrtnosti od te bolesti.

Zbog svega toga karcinom prostate postao je veliki javnozdravstveni problem koji zahtijeva multidisciplinarni pristup prilikom rješavanja najčešćih dvojbi u prevenciji, etiologiji, dijagnozi i liječenju.

Ključne riječi: Tumori prostate – epidemiologija, genetika, smrtnost, fiziopatologija; Čimbenici rizika; Rano otkrivanje tumora

1. UVOD

Prostata ili predstojna žlijezda organ je koji je funkcionalno neprimjetan u većem dijelu života muškarca. Nakon 50. godine podložna je bolestima koje su značajne ne samo za kvalitetu života, već bitno utječu na njegovu duljinu.

Istina, i kod mlađih muškaraca prostata je podložna infekciji koja kada dobije kroničan tijek, može zagorčavati život bolesniku i liječniku koji ga liječi, ali su to tek mali problemi u usporedbi s ozbiljnošću onih koje uzrokuje benigna hiperplazija prostate (BPH), odnosno maligni tumori, prije svega adenokarcinom prostate u starijoj životnoj dobi.

2. OPĆI DIO

2.1. Kirurška anatomija prostate

Prostata je smještena u subperitonealnoj loži zdjelične šupljine (spatium retroperitoneale pelvis).

Prostata ima oblik kestena. Njezine su prosječne dimenzije: visina 3-4 cm, širina 4-5 cm, debljina 2,5 cm. Težina prostate odrasloga muškarca je 16-22 g (1).

U muškoga novorođenčeta prostata je mala i sastoji se uglavnom iz mišićnoga i vezivnoga tkiva s malo žljezdanih elemenata. U pubertetu dolazi do znatnoga uvećanja prostate i uspostavljanja sekretorne aktivnosti pod djelovanjem androgenih hormona testisa (1).

Na prostati je moguće razlikovati: bazu, vrh i četiri strane (prednja, zadnja i dvije bočne strane). Kroz prostatu prolazi, idući od baze do vrha, i dio mokraćnoga kanala (pars prostatica urethrae). Na zadnjoj stijenci prostatičnoga dijela uretre, u sredini, uzdiže se sjemeni brežuljak (verumontanum ili colliculus seminalis). Osim uretre kroz prostatu prolaze i briznici (ejekulatorni duktusi) koji nastaju spajanjem ekskretornoga duktusa sjemenih vrećica (vesicula seminalis) i ampula sjemevoda, tako da su i sjemenne vrećice i ampule sjemevoda u odnosu s bazom prostate. Između briznika, opkoljena žljezdanim tkivom prostate, nalazi se i utriculus prostaticus koji predstavlja zaostatak Müllerovoga kanala, te se naziva i vagina masculina (1).

2.2. Podjela prostate na režnjeve

Podjela na lobuse (režnjeve) jasno je izražena u vrijeme razvoja prostate u 3., 4., i 5. mjesecu fetalnoga života. Ti se režnjevi kasnije spajaju tako da već kod novorođenčeta nije moguće ustanoviti granice pojedinih lobusa. I u odraslih muškaraca nije vidljiva podjela na režnjeve, već žljezdano tkivo daje dojam cjeline. Usprkos tomu, mnogi autori opisuju režnjeve koji odgovaraju podjeli na lobuse u fetalnoj dobi (1).

Od 1968. godine općeprihvaćena je McNealova podjela prostate. Prema toj podjeli postoje tri zonalna entiteta: središnja, periferna i dvije prijelazne (tranzicijske) zone (1). U McNelovom radu uretra je uzeta kao primarna anatomsko referentna točka i u njoj baza seminalnoga kolikulusa, koja dijeli uretru na proksimalni i distalni dio. Neposredno iza proksimalnoga dijela prostatične uretre nema žlijezda, već se

nalaze tanka vezivna i mišićna vlakna koja čine preprostatični sfinkter. Od kolikulusa naprijed i lateralno sa svake strane pruža se prijelazna zona, u vidu dva mala lobusa čiji se glavni duktus otvara na bazi kolikulusa. Središnja se zona nalazi iznad kolikulusa, iza proksimalnoga dijela prostatične uretre, ispred ejakulatornih duktusa i naviše ide do vrata mokraćnoga mjehura. Periferna zona nalazi se posterolateralno, glavnim dijelom ispod baze kolikulusa, a pruža se i naviše gdje obuhvaća središnju i prijelazne zone. Najveći dio prostate predstavlja periferna zona (oko 75%), a manji dio središnja (25%), dok je prijelazna zona zanemarive mase.

2.3. Inervacija prostate

Prostata ima dvojnu, simpatičku i parasimpatičku inervaciju iz pelvičnoga plexusa (2). Simpatička inervacija ide preko nervusa hypogastricus. Preganglijska parasimpatička vlakna dolaze do pelvičnih živaca (n. n. erigentes) iz centra parasimpatikus (S2-S4).

U prostati se nalaze receptori za oba dijela vegetativnoga sustava. U stromi u mišićnim vlaknima dominiraju simpatički 1-adrenergični receptori. Alfa 2-adrenergični receptori nalaze se u malom broju na mišićima, a više na krvnim žilama. Potvrđen je značajno veći broj alfa 1-receptora u središnjoj zoni prostate i preprostatičnom sfinkteru u odnosu na perifernu zonu prostate. Broj je beta adenergičnih receptora zanemariv (2).

Parasimpatički, muskarinski receptori, ne nalaze se u mišićima prostatične strome, već u žljezdanom tkivu. Zbog takvog nalaza jasno je da simpatikus prvotno ima motoričku funkciju, a parasimpatikus sekretornu (2).

2.4. Fiziologija prostate

Najznačajnija je uloga prostate u stvaranju dijela sjemene tekućine. Stvaraju se komponente koje se inače nalaze u tragovima u drugim tkivima i tjelesnim tekućinama, kao što su citrati, cink, neki enzimi od kojih su najznačajniji prostatična kiselina fosfataza (PAP) i prostatični specifični antigen (PSA). Normalna predstojna žlijezda kod čovjeka kao i kod mnogih životinja ima funkciju da stvara, akumulira i ultimativno secenira izuzetno veliku količinu citrata. U čovjeka je prostata jedini organ koji stvara citrate; ta funkcija ne postoji niti u jednom drugom mekanom tkivu u organizmu. Epitelne stanice sekretornih žlijezda su odgovorne za tu jedinstvenu sposobnost, a ista je regulirana testosteronom. Akumulacija i sekrecija citrata zahtijeva postojanje posebnih metaboličkih odnosa povezanih s metabolizmom citrata. U čovjeka je benigna hiperplazija prostate poput normalne prostate karakterizirana s ekstremno visokom razinom citrata. Nasuprot normalnoj prostati i benignoj hiperplaziji prostate, karcinom je prostate karakteriziran s niskom razinom citrata, slično kao i meka tkiva. Za razliku od normalnih epitelnih stanica žlijezda prostate koje proizvode citrat, maligne stanice prostate oksidiraju citrate. Upravo ta karakteristika malignih stanica ima za posljedicu veliku promjenu u metabolizmu (energije). Zajedno sa citratima, prostata također ima najvišu razinu

cinka od svih tkiva u tijelu. Osim toga postoji još nekoliko paralelizama između produkcije citrata i razine cinka u prostati. Pored tih sastojaka sekret prostate sadrži elektrolite, enzime, proteine i produkte njihovoga metabolizma (urea, kreatinin) i aminokiseline (3).

Uloga prostatičnoga sekreta nije dostatno poznata, a smatra se da je od važnosti u fertilitetu i zaštiti od infekcije. Ipak prostata nije prijeko potrebna za fertilitet. Do oplodnje može doći izravnim kontaktom spermatozoida i jajne stanice u umjetnim uvjetima (3).

3. EPIDEMIOLOGIJA

U svim svjetskim statistikama adenokarcinomi prostate nalaze se među najčešćim malignim tumorima muškaraca i među najčešćim uzrocima smrti. Njihova je incidencija u porastu u apsolutnom smislu, a i sa starenjem, što se tumači općim produljenjem života. Tako je značaj karcinoma prostate sve veći.

3.1. Incidencija i mortalitet

Rastuća incidencija raka prostate zabilježena je u većini registara za rak. Trenutačno je to drugi najčešći rak u muškaraca većine Zapadnih zemalja (4,5,6).

U Sjedinjenim Američkim Državama i Skandinaviji postao je najčešći rak u muškaraca, a u Italiji je treća najčešća maligna bolest u muškaraca (5,6,7,8).

Štoviše, broj dijagnosticiranih slučajeva vjerojatno će signifikantno rasti u idućim godinama. Mortalitet vezan uz dob raste mnogo sporijim tempom, ali rak prostate ostaje drugi vodeći uzrok smrti u muškaraca u Sjedinjenim Američkim Državama (5,8).

U Europskoj zajednici incidencija je raka prostate 55, a mortalitet 22,6 na 100.000 muškaraca. Kumulativan je rizik od raka prostate u muškaraca do 75 godina 3,75%, a kumulativna stopa mortaliteta je 1,2% (6,7,8,9).

U Hrvatskoj je rak prostate treće najčešće sjelo raka. Broj novooboljelih je preko 1300, a umrlih prosječno oko 500 godišnje. Također, prisutan je neprekidan porast incidencije i mortaliteta.

Inače, najčešće je sjelo raka u muškaraca u Hrvatskoj rak pluća, koji sudjeluje s 21% u ukupnoj incidenciji. Na drugom je mjestu rak debeloga crijeva s 14%, na trećem rak prostate s 13% i na četvrtom rak želuca sa 7% u ukupnoj incidenciji. Trend stalnorastuće incidencije novodijagnosticiranih karcinoma prostate povezan je sa sljedećim čimbenicima (6,7):

- porastom incidencije uzrokovanim većim utjecajem etnoloških čimbenika
- starenjem populacije
- poboljšanjem tehnike dijagnostike
- programima skrininga i povećanom svijesti o riziku u populaciji

U prilog ranije navedenoga govori i činjenica da se inciden-
cija kliničkoga karcinoma prostate bitno razlikuje u različitim
zemljama svijeta i prema nekim izvještajima izgleda da
dijagnostički postupci, iako se široko primjenjuju, često
imaju samo marginalni utjecaj na stopu incidencije.

Za razliku od kliničkoga oblika učestalost latentnoga ili sub-
kliničkoga karcinoma prostate ne razlikuje se među različitim
zemljama, što pokazuje da okolišni i egzogeni čimbenici
mogu znatno utjecati na razvoj bolesti (10).

4. ČIMBENICI RIZIKA

4.1. Životna dob

Karcinom prostate jest bolest muškaraca s više od 50 godina.
Okolo 50. godine dijagnosticira se u otprilike 1% slučajeva da
bi u 6. i 7. desetljeću života incidencija naglo porasla.
Najveći broj slučajeva dijagnosticira se u 7. i 8. desetljeću
života. I stopa mortaliteta raste s godinama (10).

Starenje populacije najsigurniji je etiološki čimbenik karci-
noma prostate. Na to upućuje opažanje o velikoj učestalosti
mikroskopskih žarišta raka u starijih muškaraca koji su umrli
od bolesti koje nisu u vezi s urogenitalnom patologijom.
Mikroskopska žarišta karcinoma prostate (latentni karcinom)
nađena su u oko 30% muškaraca nakon 50. godine, a u oko
90% slučajeva nakon 80. godine života (10).

4.2. Utjecaj hormona

Hormoni imaju nesumnjivo značenje za nastanak karcinoma
prostate. Imajući u vidu hormonsku zavisnost prostate u
embrionalnom razdoblju, ali i u kasnijem razvoju u djet-
injstvu, pubertetu, adultnoj dobi i seniumu, jasno je da prom-
jene u hormonskom statusu mogu imati značajne reperkusije
na prostatu. Najjasniji se utjecaj zapaža kod eunuha ili kasti-
ranih prije puberteta. Te osobe ne dobivaju karcinom prostate
jer prostata praktično i ne postoji te nema glandularnoga
epitela iz kojega bi nastao karcinom. Kastracija učinjena
poslije puberteta, kada je prostata već oblikovana, ne daje
potpunu atrofiju prostate pa je i nastanak karcinoma moguć
(11).

Općenito je prihvaćeno da je izvor cirkulirajućega testos-
terona preduvjet za razvoj ne samo raka prostate, već i
benigne hiperplazije prostate.

Jasno je da prostata funkcionira u kompleksnoj multihor-
monalnoj sredini s homeostazom i regulacijom rasta, koja
ovisi o ravnoteži između biološkoga djelovanja stimulira-
jućih i inhibirajućih čimbenika rasta na stromalni i epitelni
dio žlijezde.

Testosteron, koji možemo shvatiti kao ekstrinzični čimbenik,
transportira se u prostatu gdje utječe na produkciju i djelo-
vanje intrinzičnih čimbenika predstavljenih s peptidnim čim-
benicima regulacije rasta. Djelovanje tih čimbenika rasta
posredovano je parakrinim, autokrinim ili intrakrinim meha-

nizmima. Sve je više dokaza koji sugeriraju da postoji bliska
molekularna veza između biološkoga djelovanja androgena i
čimbenika regulacije rasta (11,21).

4.3. Vitamin D

Nedavno je stavljena na diskusiju hipoteza da niske razine
vitamina D mogu povisiti rizik za klinički rak prostate (12).
Logičan je temelj za tu hipotezu, da su svi poznati rizici za
klinički rak – starija dob, crna rasa i sjeverne širine –
povezani sa smanjenom sintezom vitamina D. Vitamin D u
koži je sintetiziran nakon izlaganja ultraljubičastom zračenju
i u njegov ga aktivan oblik pretvaraju jetra i bubrezi. Prema
tomu, vitamin D zapravo je hormon i danas se priznaje da
sprječava proliferaciju te potiče diferenciranje velikoga broja
staničnih tipova koji posjeduju njegov receptor.

Zbog toga se hipoteza o vitaminu D zasniva na tvrdnji da
niske koncentracije vitamina D, uzrokovane ranije naveden-
im razlozima, mogu povećati rizik za klinički rak prostate jer
vitamin D koji inhibitorno djeluje na tumor sprječava napre-
dovanje subkliničkih tumora u klinički tumor (12).

4.4. Genetski čimbenici

a) Rasni čimbenik

Rasni je čimbenik važan za incidenciju karcinoma prostate.
Poznato je da je karcinom najčešći kod crnaca u SAD-u,
zatim crnaca u afričkim zemljama, a najrjeđi kod Japanaca.
Analiza se odnosi na klinički očitovane tumore. Nalaz na
autopsičkom materijalu ne pokazuje razlike među rasama i
zemljama. Ista je incidencija histološkoga autopsijskoga
nalaza kod karcinoma u SAD-u i Japanu. Takav nalaz ukazu-
je da su za očitovanje karcinoma važni i drugi činitelji: način
prehrane, profesija, životne navike, dakle promjene načina
života (13).

b) Obiteljska predispozicija

Obiteljska je anamneza važna iako rak prostate nije najčešće
nasljedna bolest; postoje rijetke obitelji u kojima je rak
prostate učestaliji. Najnovija istraživanja ukazuju na
obiteljsku anamnezu u 9% svih oboljelih od raka prostate
(13).

4.5. Prehrana

Prema istraživanjima među čimbenike koji pridonose nas-
tanku karcinoma prostate ubraja se hrana bogata masnoćama,
mesom i mesnim prerađevinama. Zaštitni čimbenik bila bi
hrana s više vlakana, žitarica, leguminoza (grah, soja), vita-
mina A, E i C. Većina tih namirnica sadrži inhibitorne pro-
teaze. U eksperimentima je dokazano da inhibiraju stvaranje
tumora kod životinja (13). Nekoliko je studija pokazalo da
žitarice i neka povrća imaju slab estrogenski učinak koji je od
utjecaja na smanjenje incidencije karcinoma prostate
(13,14,15).

4.6. Profesija

Smatra se da radnici koji rade s kadmijem imaju povećan rizik za razvoj karcinoma. Naime, kadmij je antagonist cinka u tkivima, a i u prostati gdje je cink oligoelement. Kadmij koji smanjuje cink u prostati, prema toj teoriji, dovodi do poremećaja odgovornih za karcinogenezu. Radnici u topionicama, tvornicama baterija i filmova predstavljali bi rizičnu grupu (13). Drugu rizičnu grupu glede profesije činili bi farmeri, koji su izloženi djelovanju pesticida, herbicida i animalnih virusa za koje se smatra da mogu biti važni u karcinogenezi. Ipak se u mnogim studijama ne nalazi potvrda tim tezama (13).

4.7. Virusi

Tijekom istraživanja nađeni su partikuli citomegalovirusa u humanoj prostati. Za njih se ne zna mogu li dovesti do maligne transformacije tkiva. Također, kod bolesnika s karcinomom prostate nađen je pozitivan titar antitijela za herpes simpleks virus. Međutim, takvi nalazi još ne potvrđuju i kauzalnost između nalaza virusa ili virusnih partikula i karcinoma prostate (10).

4.8. Seksualna aktivnost i spolno prenosive bolesti

Postoje nalazi koji ukazuju da povećana seksualna aktivnost, velik broj seksualnih partnera i uz to povezane venerične bolesti daju veći rizik za nastanak karcinoma prostate. Venerične bolesti, odnosno upalne stanice proizvode brojne oksidanse koji mogu dovesti do oštećenja genoma, osobito u kombinaciji s oksidansima iz okoline, npr. iz hrane. To je u skladu s opažanjima o sniženom riziku od nastanka karcinoma prostate koji je povezan s uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova ili hrane bogate antioksidansima, dok je povećan rizik povezan sa spolno prenosivim bolestima, neovisno o vrsti bolesti. (10,13) Stoga ne čudi da neki histopatolozi smatraju proliferativnu inflamatornu atrofiju (fokalne atrofične lezije povezane s kroničnom upalom i često pridružene fokusima prostatične intraepitelne neoplazije - PIN ili karcinoma prostate) prekursorom PIN-a i karcinoma prostate. U područjima proliferativne inflamatorne atrofije mogu se naći genetske promjene istovjetne onima u PIN-u ili karcinomu prostate, ali također i promjene vezane uz stres (kao npr. visoke koncentracije GSTP1, cikloooksigenaze i dr.). Upalne stanice također proizvode i brojne čimbenike rasta, citokine i kemokine kao i različite proteinaze, npr. matriks-metaloproteinaze (MMP), i tako ne samo da utječu na karcinogenezu, već utječu i na rast, invazivnost i metastaziranje već nastalih stanica karcinoma.

4.9. Životne navike

Pušenje duhana, uzimanje alkoholnih pića danas se ne smatraju čimbenikom rizika za karcinom prostate (10,13).

4.10. Benigna hiperplazija prostate (BPH)

Benigna hiperplazija prostate (BPH) i karcinom prostate mogu istodobno postojati i u prostati. U više istraživanja utvrđena je znatno veća smrtnost od karcinoma prostate u grupi s BPH-om nego u grupi bez BPH-a. Kao što je poznato, karcinom prostate nastaje najčešće u perifernom dijelu prostate, nešto rjeđe u prijelaznom dijelu, a izuzetno rijetko u središnjem dijelu (16,17).

Predilekcijsko je mjesto za nastanak BPH-a prijelazni dio te je ispitivanje pojave karcinoma u tom dijelu mogući put traženja veze između tih bolesti. Analizom nuklearnoga proteinskog matriksa u tom dijelu, kod uzoraka normalnoga prostatičnog tkiva, karcinomskoga i BPH-a, nađene su velike sličnosti u strukturi. Nije nađen nijedan protein koji se nalazi u tkivu BPH, a da nije postojao u drugim tkivima. Isto tako nije bilo proteina prisutnih u normalnom i tumorskom tkivu, koji se nisu nalazili u tkivu BPH-a. Samo je jedan protein nađen u karcinomskom tkivu, a da nije bio prisutan u druga dva uzorka. Ti podaci navode na zaključak da postoji multi-etapna progresija od normalnoga tkiva, preko BPH-a, PIN-a, do karcinoma prostate (15).

5. PREVENCIJA KARCINOMA PROSTATE

5.1. Primarna prevencija

Očigledno je da je idealno rješenje za održavanje zdravlja prevencija, a ne liječenje. Nažalost, taj se cilj u većini slučajeva ne može postići. Nastanak bolesti može se prevenirati izbjegavanjem ekspoziciji uzročnom čimbeniku (primarna prevencija), (6,18). To je izvodivo ako se ti čimbenici mogu identificirati, bilo u općoj populaciji ili kod pojedinca. Epidemiološke studije važna su pomoć u identifikaciji etioloških čimbenika.

Uzročni čimbenici ne trebaju biti samo identificirani, nego i eliminirani ako se želi postići učinkovita primarna prevencija (6,18,19).

5.2. Sekundarna prevencija

Drugi bi najbolji pristup bio identifikacija i uklanjanje prekanceroznih lezija ili otkrivanje bolesti u ranom stadiju dok je liječenje još moguće (sekundarna prevencija), (6,18,19). To se može učiniti u čitavoj populaciji pregledavajući sve muškarce starije od 50 godina (skrining). Ograničeniji programi mogu se primijeniti na grupe s visokim rizikom (selektivni skrining) ili na bolesnike koji imaju simptome povezane s bolešću (pronalaženje slučajeva), (6).

Budući da se očekuje da će broj dijagnostičkih slučajeva raka prostate značajno rasti tijekom nekoliko sljedećih desetljeća, veliki su naponi potrebni da se smanji utjecaj tog porasta (20).

S obzirom na činjenicu da je primarna prevencija nemoguća, sekundarna prevencija jedini je razuman put da se postigne

takav cilj. Sadašnje je gledište Sjedinjenih Američkih Država da se to treba učiniti kroz skrining opće populacije. American Urological Association i American Cancer Society zauzimaju se za to da se svaki muškarac poslije 50. godine treba podvrgnuti određivanju PSA u krvi jednom godišnje.

Taj je pristup izazvao mnoge polemike u ostalim dijelovima svijeta, posebno u Europi. Pojavio se veliki broj studija, a iste su bile za ili protiv skrininga. Glavne primjedbe protiv skrininga odnose se na visoke troškove, njegov dvojbenu utjecaj na mortalitet i moguće nepovoljne psihološke učinke.

5.2.1. Skrining

Skrining je uporaba testa ili pregleda za otkrivanje raka, dok još nisu prisutni znakovi ili simptomi raka (5,21,22,23,24,25). Skrining za rak prostate može se definirati kao sistematski program za identifikaciju raka prostate u populaciji muškaraca bez simptoma s posljedičnom redukcijom stope mortaliteta od te bolesti (26).

Skrining za rak sinonim je rane detekcije u općoj populaciji, iako će neki praktičari koristiti skrining za rak prostate u bolesnika s prisutnim čimbenicima rizika, kao što je postojanje bolesti u obitelji (9).

Nekoliko uvjeta mora biti zadovoljeno da bi se skrining smatrao djelotvornim (9,12):

- a) prevalencija bolesti mora biti relativno visoka
- b) metode testiranja moraju biti sigurne, relativno jeftine, brze, reproducibilne i moraju imati prihvatljivu osjetljivost, specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV)
- c) mora postojati prihvaćeno učinkovito liječenje bolesti dijagnosticirane u ranom stadiju
- d) rano liječenje mora smanjiti mortalitet povezan s bolešću

Prve su dvije točke manje ili više općepriznate. Testiranje razine PSA jedini je najkorisniji test praćen digitorektalnim pregledom (DRE) i biopsijom u izabranim slučajevima (5).

Cijena skrininga u čitavoj populaciji iznimno je visoka. Uz to, specifičnost skrininga često je nedovoljna. Broj negativnih biopsija još je uvijek previsok i to može dovesti do anksioznosti kod tih bolesnika ili, štoviše, fizičkoga i psihološkoga poremećaja koji se ne bi trebao zanemariti.

Posljednje dvije točke čak su i važnije jer još nema univerzalnoga sporazuma o vrijednosti radikalne prostatektomije kod ranoga raka i, iznad svega, do sada se nije pokazalo poboljšanje preživljavanja u populaciji u kojoj se vršio skrining.

Pobornici skrininga naglašavaju da je rana dijagnoza raka moguća uporabom metoda koje nisu invazivne i ne uzrokuju značajnije uznemiravanje pacijenata. Kombinirana uporaba PSA i DRE ili čak samo PSA nudi tu mogućnost (5,9). Tran-

srektalni ultrazvuk (TRUS) preporuča se samo onda kad su prethodni testovi pokazali abnormalne rezultate, a najčešće je povezan s biopsijom pod kontrolom TRUS-a (9).

Objasnjeno za skrining temeljeno je na vjerovanju da radikalna prostatektomija (ili vanjsko zračenje) predstavlja mjeru koja spašava život u onih bolesnika koji bi inače bili izloženi neizbježnoj progresiji tumora. Izgleda da taj pristup ima logičnu osnovu i vjerojatno je da će mnogi bolesnici imati koristi od ranoga otkrića njihove bolesti (27,28,29,30,31). Međutim, nema uvjerljivoga dokaza da će rano liječenje voditi poboljšanju preživljavanja.

Naprotiv, radikalna prostatektomija, čak i kada je radi najbolji stručnjak, nosi određeni mortalitet i mogućnost komplikacije. Impotencija i posebno inkontinencija imaju dramatičan učinak na kvalitetu života. Nadalje, iako izgleda logično da bi rana detekcija i liječenje raka prostate trebali voditi padu mortaliteta i porastu preživljavanja, određene pogreške moraju se uzeti u obzir.

Ako se skrining koristi da snizi stopu smrtnosti od raka, onda rak mora biti otkriven dok je još izlječiv u muškaraca koji bi inače umrli od njega. Ako rana detekcija samo otkrije rak ranije, a ne mijenja progresiju, znači da ti pacijenti žive dulje od vremena dijagnosticiranja, ali ukupno preživljavanje nije promijenjeno. To se zove LEAD TIME BIAS, duljina vremena kojim skrining unapređuje dijagnosticiranje raka u usporedbi sa standardnom kliničkom detekcijom (32,33). Prema tomu, ako rana detekcija ne mijenja prirodni tijek bolesti, može se uočiti vidljivi porast preživljenja, ali bez stvarnoga smanjenja mortaliteta.

LENGTH TIME BIAS javlja se kada postoji biološka varijabilnost u populaciji karcinoma (32,33). Uslijed prirode programa skrininga kod karcinoma s duljom predkliničkom fazom (spororastući karcinomi) postoji veća vjerojatnost da će biti detektirani skriningom u različitim intervalima za razliku od onih brzo progresivnih koji imaju kratku predkliničku fazu. Pojedinci s rakom toga posljednjeg tipa imaju veću vjerojatnost da će umrijeti od svoje bolesti, negoli da će ta bolest biti otkrivena skriningom. Zbog toga u bolesnika s rakom koji je otkriven skriningom i kod kojih je manje vjerojatno da će bolest agresivno progredirati može izgledati kao da oni imaju bolje prognoze, negoli bolesnici s rakom otkrivenim u općoj populaciji kliničkim metodama, a koji imaju agresivnije tumore (32,33).

Iz ranije navedenoga može se reći da je skrining raka prostate izazvao mnogo kontradikcija. I dalje ostaje teško pitanje: skrining - da ili ne. Temeljeno na incidenciji, prevalenciji i identifikaciji signifikantne bolesti može se mnogo toga reći u prilog skrininga muškaraca od 50. do 70. godine koji su inače dobroga zdravlja. U prilog tomu ide i dosta visoka pozitivna prediktivna vrijednost PSA (oko 40%).

5.2.1.1. METODE SKRININGA

5.2.1.1.1. Markeri (biljezi)

Serumski markeri imaju ulogu u procjeni i liječenju karcinoma prostate od kada su Gutman i Gutman 1938. opisali serumsku kiselu fosfatazu. Unatoč razvoju metoda za mjerenje pojedinačnih izoenzima ili frakcije kisele fosfataze, kao što je prostatična kiselina fosfataza (PAP), specifičnost toga enzima ostala je preniska za praktičnu uporabu u detekciji karcinoma prostate, prvotno zbog prisustva malih količina PAP-a u ostalim tkivima i u drugim bolestima, osim karcinoma prostate (34). Osim toga, njezina je niska osjetljivost spriječila njezino iskorištavanje u identifikaciji karcinoma unutar organa. Njezina glavna uloga ograničena je na ulogu pokazatelja ekstrakapsularne neoplazme lokalnoga širenja ili udaljene metastaze.

Širok procjep ostao je između potrebe za korisnijim serumskim markerom za karcinom prostate i njegovim postignućem sve do izolacije PSA iz sjemene tekućine, tkiva prostate i napokon seruma.

Iako osobine PSA predstavljaju stvarnu prednost nad PAP-om u mnogim pogledima, činjenica da je PSA organ specifični, prije nego karcinom specifični umanjuje njegovu korisnost u evaluaciji i liječenju maligniteta prostate (35).

PAP i PSA jedini su serumski markeri koji su postigli široku kliničku uporabu u području raka prostate. Proučavanje raznih drugih produkata sekrecije prostate, uključujući specifičan protein A i izoenzim laktat dehidrogenazu, zasad nije dovelo do njihove opće uporabe u procjeni maligniteta prostate (36).

Nespecifičnost drugih markera kao što su alkalna fosfataza, karcinoembrionalni antigen (CEA), neuron specifična enolaza (NSE), tkivno specifični polipeptidni antigen (TPS), chromogranin, zbog njihova podrijetla iz drugih izvora osim raka prostate, ograničava njihovu primjenu kod tog karcinoma.

PROSTATIČNI SPECIFIČNI ANTIGEN (PSA)

Biokemijske karakteristike PSA

PSA jednolančani je glikoprotein od 33 kDa kojega proizvodi humani prostatični epitel. Javlja se u visokim koncentracijama u ljudskoj sjemenjnoj tekućini gdje je jedan od triju najobilnijih proteina, derivata prostate. PSA proteolitički je enzim koji pripada skupini ekstracelularnih serinskih proteaza. Sadrži polipeptidni lanac od 237 aminokiselina s jednim posttraničnim ugljikohidratom vezanim za asparagin. Primarna struktura vrlo je slična strukturi žljezdanih kalikreina, ali za razliku od proteaza sličnih tripsinu enzimska je aktivnost PSA kao u kimotripsina (tj. polako hidrolizira peptidne veze iza nekih tirozinskih i leucinskih ostataka). Pokazalo se da je PSA uglavnom odgovoran za rastvaranje gel strukture oblikovane pri ejakulaciji proteolizom glavnih proteina,

semenogelina I i II (Sg I i Sg II) i fibronektina. Proteoliza proteina koji oblikuju gel, posredovana PSA-om, proizvodi nekoliko solubilnih fragmenata Sg I i Sg II uključujući i bazični fragment od 52 aminokiseline i solubilne fragmente fibronektina s likvefakcijom ejakulata i oslobađanjem pokretnih spermatozoa (37,36).

Regulacija aktivnosti PSA u muškom reproduktivnom sustavu

Sekrecijski epitel prostate proizvodi prekursor PSA koji dodaje NH_2 – terminalno produženje od 24 aminokiseline na strukturu od 237 ostataka. Prvih 17 aminokiselina mogu tvoriti glavni hidrofobni vodeći peptid koji će biti uključen prije oslobađanja sljedećih sedam ostataka. Sedam ostataka tvori peptid koji aktivira zimogeni oblik PSA koji se sastoji od 244 aminokiseline. Aktivacijski peptid može biti oslobođen rascjepom peptidne veze iza krajnjeg arginina koji prethodi NH_2 – terminalnom izoleucinu u zreom obliku PSA. Stoga bi se moglo predvidjeti da bi proteaza nalik tripsinu mogla pretvoriti zimogeni oblik u enzimatski aktivan, zreli oblik PSA (36).

U PSA izoliranom iz sjemene tekućine 60-70% pročišćenoga proteina pokazuje enzimsku aktivnost. Mala frakcija pročišćenoga PSA sadrži unutrašnji rascjep peptidne veze između dvaju lizinskih ostataka. Taj dvolančani oblik PSA nema enzimsku aktivnost i zato ne reagira s inhibitorima proteaze kao što je α_1 – antikimotripsin (ACT). Daljnji unutarnji rascjepi peptidne veze javljaju se na različitim pozicijama u PSA, ali je nepoznato rezultiraju li ti rascjepi, također, gubitkom enzimске aktivnosti (36).

Značajno visok udio enzimatski aktivnoga PSA u sjemenjnoj tekućini djelomično se može pripisati činjenici da se inhibitori serinske proteaze ne javljaju u sjemenjnoj tekućini u dovoljno velikoj količini da osiguraju regulaciju aktivnosti PSA na ekvimolarnoj osnovi (36).

Regulacija aktivnosti PSA glavnim serumskim inhibitorima proteaze

Niske koncentracije PSA (0-4 ng/ml) normalno se otpuštaju u krv. To je približno 10^{-6} od normalnih koncentracija PSA u ejakulatu. Vrijednosti PSA u serumu iznad normalnih redovito se otkrivaju kod raka prostate, ali i u velikom broju osoba s benignom hiperplazijom prostate (BPH).

U proteklih nekoliko godina postalo je razvidno da otpuštanje enzimski aktivnoga PSA može uključivati inaktivaciju aktivnosti proteaze s glavnim ekstracelularnim inhibitorima serinske proteaze u serumu (36).

Za pročišćeni PSA pokazano je da in vitro polako formira stabilne komplekse s dvama glavnim serumskim inhibitorima proteaze, ACT-om i α_2 – makroglobulinom (α 2M) (36). Reakcija između PSA i ACT-a rezultira inaktivacijom PSA formiranjem kompleksa od \approx 99 kDa (PSA-ACT) s molarn-

im odnosom 1 – na – 1, u kojem polovica ACT-a sadrži unutarnji rascijep peptidne veze iza leucina na poziciji 358. Formacija kompleksa s ACT-om još uvijek dopušta da PSA eksponira ograničen broj antigenskih determinanti. U suprotnosti s tim ni jedan epitop PSA nije eksponiran nakon formiranja kompleksa s α 2M. To se najbolje objašnjava mogućnošću da α 2M ogradi ciljni enzim u strukturu nalik kavezu koja će učiniti PSA nepristupačnim u nedenaturiranim uvjetima. Time se ciljna proteaza zaštićuje od interakcije s proteinskim supstratima visoke molekularne mase, dok se aktivnost PSA još uvijek može detektirati uporabom sintetskih supstrata niske molekularne mase (36).

Molekularni oblici serumskoga PSA

Eksperimentalni podatci o molekularnim oblicima serumskoga PSA pokazuju da je dominantna frakcija serumskoga PSA vezana za ACT. PSA vezan s drugim inhibitorima, kao što je α_1 – antitripsin, inhibitor inter-1-tripsina ili α 2M, ne daje značajan doprinos imunodetektiranim koncentracijama serumskoga PSA. Slobodan nevezan oblik PSA od 25 do 40 kDa tvori manju frakciju serumskoga PSA (36).

Omjer slobodnoga i ukupnoga PSA

Populacija u kojoj će se provoditi skrining bit će izložena očiglednim emocionalnim opterećenjima. Značajan broj zdravih pojedinaca vjerojatno će biti izloženo nepotrebnim biopsijama prostate zbog relativno visokoga postotka lažnopolozitivnih rezultata kod dijagnostičkih testova s nedostatkom specifičnosti.

Vrijednost PSA, mjerenog u skriningu karcinoma prostate, polemičan je budući da visoki udio bolesnika s BPH-om ima abnormalnu razinu PSA. Početno mjerenje u programu skrininga može učiniti selekciju muškaraca s visokim rizikom za karcinom, ali je nedovoljno osjetljivo da bi se samo koristilo kao skrining test za karcinom prostate. U kombinaciji s digitorektalnim pregledom povećava mogućnost otkrivanja karcinoma prostate (38). Dijagnoza karcinoma prostate još je uvijek rijetka kada je razina PSA u serumu jednaka ili manja od 4,0 ng/ml, ali je moguća s razinama PSA > 10 ng/ml, i to stoga što postotak bolesnika s T_{2c} bolesti značajno raste iznad te razine PSA.

Dijagnostički “siva” zona je između 4-10 ng/ml gdje je diferencijalna dijagnoza između BPH-a i karcinoma prostate nemoguća (38,39). Kao alternativne metode za povećanje osjetljivosti i specifičnosti ukupnoga PSA, unutar dijagnostičke “sive zone”, preporučene su PSA gustoća (PSAD – serumska PSA podijeljena s volumenom prostate), PSA brzina (promjena PSA s vremenom), PSA – ovisan o godinama života (prilagodavanje normalnih graničnih vrijednosti na više razine PSA u starijih muškaraca) i uporaba izoforma PSA.

PSAD i PSA brzina značajno pridonese našem razumijevanju bolesti, ali su od male praktične vrijednosti zbog

nemogućnosti točnog mjerenja volumena prostate, a za potrebe računanja PSAD-a, i zbog čestih bioloških i laboratorijskih varijabilnosti vezanih za serijsko određivanje PSA za PSA brzinu. Dobnospecifični referentni rasponi mogu povećati osjetljivost PSA u mlađih muškaraca i specifičnost u starijih muškaraca (38,39).

Međutim, klinički značaj u otkrivanju karcinoma prostate u selekcioniranih bolesnika i u skrining populaciji, naročito u “sivoj” zoni ukupnoga PSA (4-10 ng/ml), ima omjer/odnos slobodnoga i ukupnoga PSA (omjer F/T).

Slobodni/vezani PSA – klirens

Iako se biologija i mjesto sekrecije PSA zna, njegova farmakokinetika nije još najjasnija. Nevezani oblik PSA može biti odstranjen iz cirkulacije i renalnim klirensom u patološkim okolnostima ili više enzimskom razgradnjom u jetri.

PSA vezan za α_1 – antikimotripsin – ima vrijeme poluživota 2-3 dana. Masa vezanoga PSA iznosi 80-90 kDa i nije vjerojatno da se odstranjuje renalnim klirensima (38,39).

Postoje tri glavna bazena PSA: intravaskularni bazen s dvama vezanim i slobodnim PSA, ekstracelularni bazen u fiziološkim fluidima kao što su sjemena tekućina i slina, te tkivni bazen uglavnom lokaliziran u prostatičnim epitelnim stanicama.

Slobodni/vezani PSA – razlikuje rak prostate i BPH

PSA čini u serumu dva stabilna kompleksa s α_1 – antikimotripsinom i α_2 – makroglobulinom. Manja frakcija serumskoga PSA nije vezana u proteinske inhibitore. Te razlike u molekulama objašnjavaju mogućnost razlikovanja slobodne forme od ukupnoga PSA. S trenutno raspoloživim testovima mogu se određivati samo slobodni oblik PSA i PSA vezan s α_1 – antikimotripsinom.

Udio serumskoga PSA vezanoga ACT-om veći je kod raka prostate, nego kod BPH (38,39). Prisutnost enzimski aktivnoga PSA nakon otpuštanja iz epitela prostate preduvjet je za reakciju s ACT-om u ekstracelularnom odjeljku i nastanka serumskoga PSA-ACT-a. Predominacija toga oblika PSA u serumu bolesnika s rakom prostate mogla bi sugerirati da oblik enzimski aktivnoga PSA čini značajnu frakciju PSA oslobođenoga iz stanica tumora prostate. Serumski ACT, pretežno proizveden u jetri, može biti značajan izvor ACT-a dostupnoga za reakciju s enzimski aktivnim PSA. Međutim, izvješteno je i o lokalnoj produkciji ACT-a u epitelu prostate koji proizvodi PSA. Detekcija znatne produkcije ACT-a u područjima raka, ali ne i u područjima hiperplazije, sugerira da bi postojanje lokalno proizvedenoga ACT-a, derivata prostate u ekstracelularnom odjeljku, mogla biti jedna od nekoliko važnih determinanti proporcije serumskoga PSA-ACT-a (38,39).

Slobodni, nevezani oblik PSA čini mali dio serumskoga PSA kod raka, ali je znatno veći kod BPH-a unatoč više nego 1000-strukom molarnom višku i serumskoga ACT-a i α 2M. Stoga je najvjerojatnije da taj slobodni oblik PSA ne reagira sa serumskim inhibitorima proteaze i da je lišen enzimske aktivnosti. On bi mogao predstavljati zimogeni PSA ili unutarnje rascijepljen inaktivni oblik sličan, ali ne i istovjetan, onom iz sjemene tekućine (38,39). Tako je srednji omjer F/T kod karcinoma niži nego kod BPH-a i može pomoći u razlikovanju karcinoma od BPH-a naročito u području ukupnoga PSA od 4 do 10 ng/ml.

5.2.1.1.2. Digitorektalni pregled (DRE)

Taj temeljni pregled na kojem počiva prevencija i rana dijagnoza raka prostate najstarija je i najučinkovitija metoda (40,41). Rektalni pregled široko je prihvaćen u SAD-u, za razliku od Europljana u kojih još uvijek postoji određeni psihološki otpor. Muškarci, naime, tu vrstu pregleda nerijetko shvaćaju kao nasilje nad vlastitom intimom.

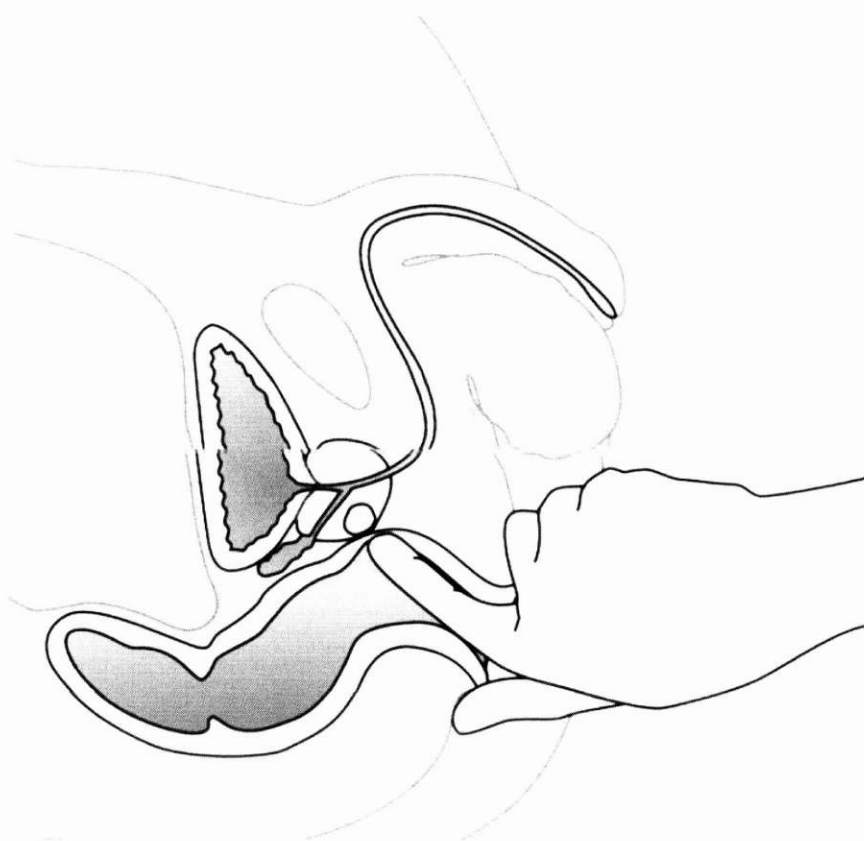
Liječnik, nažalost, tim pregledom zbog nespecifičnosti i netočnosti ne može prepoznati A (T_1) karcinom prostate. Također, nema načina da se samo rektalnim pregledom razlikuju prostatični granulomi, kalcifikacije, kronične inflamacije ili neki oblici benigne prostatične hiperplazije od kar-

cinoma. Međutim, tim se pregledom može prepoznati sumnjivo promijenjena prostata u stadiju B (T_2), što se vidi na slici 1., kada je moguće izlječenje. Sumnjivo promijenjena prostata podrazumijeva ograničenu, periferno smještenu nodularnu formaciju tvrdu od okolnoga tkiva (40, 41).

Klasičan opis nalaza karcinoma pri rektalnom pregledu prostate odnosi se na uznapredovali proces, odnosno na visoke kliničke stadije kada je lako posumnjati na karcinom. Sam pregled ne izaziva bol i traje svega nekoliko sekunda, pri čemu se prstom kroz crijevo, posredno, pregleda prostata. To je prvi korak koji valja učiniti, a zbog toga što ne daje siguran odgovor na pitanje postoji li rak, prijeko je potrebno ispitivanje dopuniti ostalim raspoloživim metodama, prije svega biopsijom i patološko-histološkim nalazom.

6. ZAKLJUČAK

Karcinomi prostate imaju agresivno-progresivan tijek pa poznavanje njihove prirode, rana dijagnoza, pravilna odluka o terapiji i odgovarajuće praćenje bolesnika često predstavljaju onu najbitniju liniju razdjelnicu između života i smrti. Često predstavlja liniju razdjelnicu, ali nažalost ne i uvijek, jer tumori visokoga malignog potencijala kada postanu dostupni kliničkom otkrivanju, već su postali bolest cijeloga organizma, a terapijski je uspjeh samo simboličan. S druge strane,



SLIKA 1.
Digitorektalni pregled
FIGURE 1
Digital and rectal examination

rana dijagnoza nekada može biti "prerana". Otkrivaju se mikrofokusi karcinoma koji nisu biološki aktivni te agresivna terapija može biti gora za bolesnika, nego tijekom bolesti koji može ostati latentan.

Upravo zbog takvih problema potrebno je daljnjim radom pokušati pridonijeti razrješenju nekih najčešćih dvojbi u dijagnozi i etiologiji karcinoma prostate, a time i tumačenju te zagonetne, ćudljive, te stoga često nepredvidive bolesti.

LITERATURA

1. Timms GB. Anatomical perspectives of prostate development. U: Naz KR, ur. Prostate: basic and clinical aspects. Boca Raton: CRC Press LLC; 1997. str. 29-51.
2. Mc Vary TK, Mc Kenna EK, Lee C. Prostate Innervation. Prostate. 1998;(Suppl 8):2-13.
3. Lee C. Biology of the prostatic ductal system. U: Naz KR, ur: Prostate: basic and clinical aspects. Boca Raton: CRC Press LLC; 1997. str. 53-71.
4. Boyle P, Severi G. Epidemiology of prostate cancer chemoprevention. Eur Urol. 1999;35: 370-6.
5. Catalona JW, Richie PJ, Ahmann RF, Hudson AM, Scardino TP, Flanagan CR, i sur. 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.
6. Pavone – Macaluso M. Epidemiology, prevention and screening for prostate cancer. Eur Urol. 1996;29(suppl 2):49-53.
7. Bono VA, Rocca Rossetti S, Vercelli M, Marozzi L. REICAP: prospective epidemiologic study of prostate cancer in Italy. Eur Urol. 1996;30(Suppl 1):2-6.
8. Boring CC, Squires TS, Tang T. Cancer statistics 1991. Cancer. 1991;41:19-36.
9. Brawer MK. Screening and early detection of prostate cancer will decrease mortality from prostate cancer: The argument for. Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):19-23.
10. Ho SM, Lee KF, Lane K. Neoplastic transformation of the prostate. U: Naz KR, ur: Prostate: basic and clinical aspects. Boca Raton: CRC Press LLC; 1997. str. 73-114.
11. Ross KR, Coetzee AG, Pearce LC, Reichardt VKJ, Bretsky P, Kolonel NL, i sur. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. Eur Urol. 1999;35:355-61.
12. Peehl D. Vitamin D and prostate cancer risk. Eur Urol. 1999;35:392-4.
13. Ekman P. Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high-risk cohorts. Eur Urol. 1999;35:362-9.
14. Denis L, Morton SM, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol. 1999;35:377-87.
15. Griffiths K, Morton SM, Denis L. Certain aspects of molecular endocrinology that relate to the influence of dietary factors on the pathogenesis of prostate cancer. Eur Urol. 1999;35:443-55.
16. Ekman P. BPH – epidemiology and risk factors. Prostate. 1989;2:23-31.
17. Bostwick GD. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. Eur Urol. 1996;30:145-52.
18. Kelloff JG, Lieberman R, Steele EV, Boone WC, Lubet AR, Kopelovitch L, i sur. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. Eur Urol. 1999;35:342-50.
19. Giovanuzzi E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst. 1999;91:317-31.
20. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: the argument for. Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):3-9.
21. Kuil WC, Brinkmann OA. Androgen, antiandrogens and androgen receptor abnormalities. Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):78-82.
22. Catalona WJ, Smith DS, Ratcliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, i sur. Measurement of prostate – specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991;324:1156-61.
23. Brawer MK, Chetner MP, Beattie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with PSA. J Urol. 1992;147:841-5.
24. Brawer MK. How to use PSA in the early detection of screening for prostatic carcinoma. CA Cancer J Clin. 1995;45:148-64.
25. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol. 1992;23:211-22.
26. Hall RR. Screening and early detection of prostate cancer will decrease morbidity and mortality from prostate cancer: The argument against. Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):24-6.
27. Walther JP. Radical perineal vs. retropubic prostatectomy: a review of optimal application and technical considerations in the utilization of these exposures. Eur Urol. 1993;24(Suppl 2):34-8.
28. Andriole LG. Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy. Eur Urol. 1997;32(Suppl 3):65-9.
29. Schulman C, Wildschutz T, Zlotta RA. Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy: facts and open questions. Eur Urol. 1997;32(Suppl 3):41-7.
30. Roach III M. Neoadjuvant therapy prior to radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Eur Urol. 1997;32(Suppl 3):48-54.
31. Boccon-Gibod L. The management of localised cancer of the prostate. Eur Urol. 1996;29 (Suppl 2):62-8.
32. Crawford DC, De Antoni PE. PSA as a screening test for prostate cancer. U: Oesterling EJ, ur: The urologic clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. str. 637-46.
33. Richie PJ, Kaplan DI. Screening for prostate cancer: the horns of a dilemma. U: Kantoff WP, Wishnow IK, Laughlin RK, ur: Prostate cancer: a multidisciplinary guide. Malden: Blackwell Science; 1997. str. 1-10.
34. De Matteis A. Tissue markers in the diagnosis and prognosis of prostatic carcinoma. Eur Urol. 1992;21(Suppl 1):66-70.
35. Cooner WM. Definition of the ideal tumor marker. U: Oesterling JE, ur: The urologic clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. str. 575-9.
36. Ljilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to 1 – antichymotrypsin. U: Oesterling EJ, ur: The urologic clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. str. 681-6.
37. Schellhammer FP, Wright LG. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. U: Oesterling JE, ur: The urologic clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. str. 597-606.
38. Haese A, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland E, Huland H. Prostate volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1997;158:2188-92.
39. Espana F, Royo M, Martinez M, Enguidanos JM, Vera DC, Estelles A, i sur. Free and complexed prostate specific antigen in the differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: Studies in serum and plasma samples. J Urol. 1998;160:2081-8.
40. Ravery V, Limot O, Tobolski F, Boccon-Gibod AL, Toubanc M, Hermien FJ, i sur. Advances in the assessment of clinically localized prostate cancer. Eur Urol. 1996;29:257-65.
41. Cooperative group for diagnosis of prostate cancer. A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination and prostate – specific antigen in men with or without urinary symptoms. Eur Urol. 1997;32:133-9.

EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND EARLY DETECTION OF THE PROSTATE CARCINOMA

Josip Galić

Clinic for Urology, University Hospital Centre Osijek

ABSTRACT

Prostate carcinoma is a frequent type of carcinoma in elderly men. It increases with age and is connected to wide geographic variations, due to influence of different risk factors. Even if age-specific increase seems stable, prostate carcinoma problem increases in total number simply because of the population aging.

Increased number of patients with prostate cancer, discovered by screening with prostate specific antigen and digitorectal examination, and who need treatment, will bear important consequences, not only financial ones connected to treatment supplies, but also in the increasing number of deaths caused by that illness.

Due to all that prostate cancer has become a major public health problem, which demands multidisciplinary approach in solving the most frequent doubts regarding prevention, etiology, diagnosis and treatment.

Key words: Prostatic neoplasms – epidemiology, genetics, mortality, physiopathology; Risk factors; Early detection of cancer