

Današnje spoznaje o karcinomu prostate – prijedlog za zajednički koncept terapije

Rudjer Novak, Antun Tucak, Krešimir
Glavina i Domagoj Glavina

Pregled
U D K 616.65:615.277
Prispjelo: 25. svibnja 1991.

Odjel za urologiju Opće bolnice Osijek

Ukupna učestalost karcinoma prostate znatno premašuje učestalost klinički dokazanog karcinoma, iako je to najčešći rak u muškaraca. Dijagnoza kliničkog raka prostate postavlja se danas na osnovi sigurnih i neizbježnih pokazatelja. To su: rektalni pregled, UZV pregled transrektalnom sondom, povišene vrijednosti prostatičnog specifičnog antigena (PSA) u serumu i transrektalna punkcijska biopsija. Suvremena klasifikacija mora odvojiti lokaliziranu bolest od uznapredovale i diseminirane bolesti. Kako veliki dio karcinoma prostate predstavlja stacionarnu bolest, potrebno je utvrditi prediktore malignog potencijala s pomoću kojih će se odvojiti slučajevi

agresivnog karcinoma koji zahtijevaju terapiju. To su: povećanje limfnih čvorova zdjelice, povišeni PAP, veličina primarnog tumora, niskodiferencirani epitel primarnog tumora i stanična aneuploidija. Lokalizirani agresivni karcinom prostate, uz ispunjene opće uvjete operacije, zahtijeva radikalnu prostatektomiju. Uznappedovali karcinom ili diseminirana bolest diktiraju kombiniranu terapiju kojoj je osnova potpuna androgena blokada. To se u prvoj fazi terapije postiže orhidektomijom + analozi GnLH + antiandrogeni. Druga se faza terapije osniva na fosforiliziranim esterima stilbena (Honvan i Estracyt), treća na citostaticima i posljednja na suzbijanju boli.

Ključne riječi: karcinom prostate

Naše spoznaje o karcinomu prostate po mnogo su čemu kontradiktorne. Naprimjer na obdukcijском materijalu 40% muškaraca iznad 50 godina ima karcinom prostate. Klinički su podaci, međutim, sasvim drugačiji, ali je karcinom prostate ipak na prvom mjestu s 21% svih karcinoma muškaraca. Nadalje, učestalost raste s dobi, pa na obdukcijском materijalu muškaraca iznad 90. godine doseže 100%-tnu učestalost. Međutim, 20% ovog karcinoma dolazi prije 65. godine života, što bi pružalo neke izgledе za radikalni kirurški zahvat i eventualno izlječenje kad ne bi bilo drugog paradoksa: 85% klinički dijagnostificiranih karcinoma prostate nalazi se u trenutku dijagnoze u uznapredovalom stadiju bolesti koji isključuje izlječenje (13, 21, 29, 40, 44).

Na području karcinoma prostate dvojica su znanstvenika dobila Nobelovu nagradu za medicinu: Huggins 1967. godine za otkriće androgene ovisnosti karcinoma prostate. Na njegovim se postavkama i danas osniva palijativna terapija ovog tumora (21). Zatim Shally 1977. godine dobio Nobelovu nagradu za otkriće Gonadotropin »realising« hormona hipotalamusa, čiji sintetski analozi danas čine osnovu terapije uznapredovalog karcinoma prostate (44).

Praktično značenje karcinoma prostate leži u njegovoj učestalosti, i to utoliko više što se smatra da će u bliskoj budućnosti ta učestalost porasti usporedo s rastućom starošću humane populacije (30).

Od vremena Hugginsova epohalnog otkrića prije pola stoljeća, mnogo je novoga otkriveno i promijenjeno, posebno na području dijagnoze, klasifikacije i liječenja karcinoma prostate. Nažalost, naša je domaća urološka praksa na sve to ostala gluha, pa se dijagnoza još uvijek osniva na kažiprstu urologa, a u terapiji stereotipno razbacuje estrogenima. O egzaktnoj dijagnozi, o prediktorima malignog potencijala karcinoma, o selekciji bolesnika za agresivnu terapiju, itd. – ni traga. Jedan od razloga pasivnog držanja naše praktične urologije prema karcinomu prostate je i pomanjkanje teksta o toj temi u domaćoj urološkoj literaturi, što i jest neposredni razlog ovom preglednom članku.

Prije daljnjeg izlaganja potrebno je istaknuti dva osnovna problema. Kao što smo vidjeli, velika većina kliničkog karcinoma¹ otkriva se u podmaklom stadiju

¹ Klinički karcinom prostate je karcinom potvrđen čvrstom kliničkom dijagnozom, po mogućnosti i cito-histološki (51).

bolesti u kojem više ne postoje nikakve kurabilne mogućnosti (13). Iz toga proizlazi prvi problem, a to je dijagnoza i rano otkrivanje karcinoma prostate.

Zatim veliki dio karcinoma prostate čini latentni karcinom² čija je prognoza dobra i bez liječenja, što se može reći i za jedan dio kliničkog karcinoma (17). Iz toga proizlazi drugi osnovni problem, a to je utvrditi čimbenike malignog potencijala bolesti koji će omogućiti selekciju slučajeva za aktivnu terapiju i odvajanje bolesnika koji zahtijevaju »wait and see« koncept, tj. bolesnike kojima bi terapijom nanijeli više štete nego koristi (51).

SUVREMENE DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI

Dijagnoza karcinoma prostate danas se postavlja s pomoću rektalnog pregleda, transrektalne ultrasonografije, nalazom kisele fosfataze (PAP) i specifičnog prostatičnog antigena (PSA) u serumu, citološkim nalazom transrektalne punkcije i (ili) histološkog nalaza endoskopske resekcije prostate.

Rektalna palpacija

Rektalni se pregled danas prije svega koristi kao preventivni pregled asimptomatske populacije s ograničenom vjerojatnošću dijagnoze (»screening«). Od bolesnika na ovaj način »otkrivenih« svega se 22-24% kasnijom obradom potvrdi kao karcinom prostate. (13) Osobita je prednost rektalnog pregleda u njegovoj jeftinosti i jednostavnosti. Po nekim podacima, postotak otkrivanja karcinoma rektalnim pregledom asimptomatske populacije nadvisuje postotak znatno skupljeg i kompliciranijeg ultrazvučnog pregleda transrektalnom sondom (5,4% prema 4,4%) (37). Rektalni pregled, međutim, nije metoda ranog otkrivanja karcinoma prostate zbog toga što ne može otkriti incidentni, latentni, okultni, a i jedan dio kliničkog karcinoma (7).

Ultrazvučni pregled sondom

Ovaj pregled ima nisku specifičnost³ i razočaravajuće nisku osjetljivost.⁴ Međutim, u kombinaciji s rektalnim pregledom daje dvaput preciznije rezultate (13). Vrijednosti ovog pregleda umanjuje i visoki postotak lažnopoziitivnih rezultata (2). Međutim, po nekim autorima

osjetljivost UZV-a iznosi 69,5%, specifičnost čak 94,2% (18). Osim toga, to je jedina metoda koja vizualno prikazuje lokaciju i opseg bolesti i danas se smatra neizbježnom u dijagnozi karcinoma prostate i odabiru bolesnika za terapiju (7).

Kisela fosfataza u serumu

Određivanje kisele fosfataze u serumu nije ispunilo očekivana dostignuća u otkrivanju i klasifikaciji karcinoma prostate: pokazalo se da povišene vrijednosti uglavnom ukazuju na diseminiranu i uznapredovalu bolest, posebno na koštane metastaze, dok u ranoj detekciji karcinoma prostate nema nikakvu vrijednost (39). Ovaj test ima visoku osjetljivost, ali nisku specifičnost, pa glavno značenje kisele fosfataze nije u otkrivanju već u klasifikaciji bolesti i praćenju učinka terapije (2,36).

Radioimunesni test prostatične kisele fosfataze (PAP) ima veću specifičnu vrijednost od biokemijskog testa, zbog čega ima i veću dijagnostičku vrijednost, ali je njegovo osnovno značenje ipak u praćenju učinka terapije (11,13).

Prostatički specifični antigen (PSA)

To je glikoprotein sastavljen od lanca 240 aminokiselina. Otkrio ga je Weng 1981. godine (50). Nalazi se u citoplazmi stanica prostatičnih acinusa, u epitelu ejakulatornih duktusa i u tekućini vezikula. Granične vrijednosti iznose 10 ng/ml⁵. Vrijednosti PSA u serumu rastu sa stadijem karcinoma prostate (28). O visokoj specifičnosti ovog testa najbolje govori podatak da nakon radikalne prostatektomije vrijednosti PSA padaju ispod 10 ng/ml u 89% slučajeva, a nakon radioterapije u 17% slučajeva (25, 35). Općenito se smatra da vrijednosti iznad 10ng/ml, nakon ili u tijeku terapije, ukazuje na rezidualnu bolest ili relaps (22). Također se smatra da pad PSA u tijeku prvog mjeseca terapije ukazuje na dobar odgovor na terapiju i obratno, perzistencija povišenog PSA prva tri mjeseca terapije znače lošu prognozu i slabi odgovor na terapiju (4). Valja napomenuti da bolesnici koji su hormonalno liječeni imaju u pravilu nešto niži PSA od neliječenih bolesnika, iz čega proizlazi pretpostavka o hormonalnom reguliranju razine PSA, neovisno o odgovoru na terapiju (28).

Citološka dijagnoza

Povoljna lokalizacija karcinoma prostate u perifernoj zoni omogućuje transrektalnu punkciju ciljano, uz kontrolu digitalnog ili ultrazvučnog pregleda. Na taj je

² Latentni karcinom prostate je karcinom otkriven slučajno, prilikom obdukcije ili endoskopske resekcije hipertrofije prostate; od latentnog karcinoma potrebno je razlikovati okultni karcinom prostate. To je karcinom otkriven metastazama, dok primarni ostaje klinički nedijagnosticiran (51).

³ Specifičnost nekog pregleda označuje postotak negativnog testa u zdravih osoba (23).

⁴ Osjetljivost nekog testa označuje postotak pozitivnog nalaza u oboljele populacije (23).

⁵ 1 ng (1 nanogram) = milijarditi dio (10⁻⁹) jednog grama (23).

način moguća biopsija i karcinoma malih dimenzija (15,52).

Podudarnost s konačnom (histološkom) dijagnozom transrektalne punkcijske biopsije raste usporedo s progresijom tumora: početni se karcinom ovom metodom rijetko dijagnosticira, dok uznapredovali čak u 82% slučajeva. Važno je napomenuti da materijal dobiven transrektalnom punkcijom služi više u dijagnostičke svrhe, dok su mogućnosti »gradinga« ovom metodom znatno manje (31).

Uza sve spomenute manjkavosti, transrektalna punkcijska biopsija danas je neizostavni dio dijagnostičkog postupka uz visoku specifičnost, pa u kombinaciji s ostalim mogućnostima dijagnoze daje dragocjene podatke (15,31,51).

KLASIFIKACIJA

Patološka klasifikacija na osnovi bioptičkog materijala (»grading«) je najčešće ona po Mostofiju, podijeljena u tri skupine prema stupnju stanične (i tkivne) displazije. Nešto je sofisticiranija podjela po Gleasonu u 5 skupina prema deformaciji žljezdanog tkiva prostate (36).

Klinička klasifikacija (»staging«) u SAD je Witmore-Jewettova A-D, dok se u Europi pretežno upotrebljava TNM (T1-4) klasifikacija (51).

Klasifikacija je nužna iz naučnoistraživačkih razloga, kontrole i sortiranja vlastitog materijala te usporedbe vlastitog s tuđim iskustvima. Međutim, za praktične i svakodnevne potrebe ovakve su klasifikacije suviše sofisticirane i tehnički neprovedive. Osim toga, one pokazuju tendenciju podbacivanja (»understaging«) i u najvećim kućama (9).

Prema našem mišljenju, klasifikacija karcinoma prostate mora odgovarati na dva osnovna pitanja nužna za provođenje planske terapije, a prilagođena urološkim ustanovama i skromnijih mogućnosti:

1) radi li se o lokaliziranoj ili uznapredovalo (odnosno diseminiranoj) bolesti?

2) koji je maligni potencijal tumora?

Odgovor na prvo pitanje selekcionirat će kandidate za radikalnu kirurgiju, a odgovor na drugo pitanje razdvojiti će bolesnike kojima je terapija potrebna od onih kojima bi ona donijela više štete nego koristi.

ČIMBENICI MALIGNOG POTENCIJALA

Veličina tumora

Ako histološki nalaz karcinoma čini više od 5% reseciranog materijala, učestalost progresije bolesti raste tijekom 5 godina, 35% ovakvih incidentnih karcinoma pokazuje znakove progresije (5). Prema sličnim isku-

stvima, karcinomi stadija T1a (manje od 3 fokusa karcinoma u reseciranom materijalu hipertrofije prostate), tijekom 10 godina ne pokazuju progresije, za razliku od 21% progresije u stadiju T1b (više od 3 fokusa karcinoma) (35). Ako je, pak, tumor lokaliziran samo na jedan režanj (T2a), svega 5% ima mikroskopsku invaziju vezikula (20).

Tumori manji od 1 cm u promjeru pokazuju regionalne metastaze u 8/21 slučajeva, a oni veći od 1 cm u 33/74 (49). Nadalje, ako je vanjski rub prostatične kapsule infiltriran tumorom, svega je 40% bolesnika živjelo i bez recidiva 10 godina nakon radikalne prostatektomije, za razliku od 70% u slučaju kada vanjski rub nije bio infiltriran (38).

Prema tome, veličina i opseg tumora od velike su važnosti za procjenu malignog potencijala karcinoma prostate. S veličinom tumora raste učestalost lokalne infiltracije, regionalnih metastaza, relapsa i udaljenih metastaza.

Zdjelični (regionalni) limfni čvorovi

Prema nekim mišljenjima, pozitivni nalaz limfnih čvorova ukazuje na generaliziranu bolest i isključuje radikalnu kirurgiju (35). U svakom slučaju, regionalne metastaze pogoršavaju prognozu bolesti: negativni nalaz u limfnim čvorovima nakon radikalne prostatektomije pokazuje tijekom 10 godina udaljene metastaze u 31% za razliku od 83% onih s pozitivnim limfnim čvorovima. Također je od bolesnika bez regionalnih metastaza nakon 10 godina živih 83%, a s metastazama svega 43% (19).

Zbog svega toga većina autora danas odustaje od radikalne kirurgije u slučaju dokazanih regionalnih metastaza. Međutim, kako klinička procjena proširenja bolesti u velikom postotku podbacuje (»understaging«), neki autori 5-7 dana prije predviđenog radikalnog zahvata rade pelvičnu limfadenektomiju i tek u slučaju histološki negativnog nalaza indiciraju radikalnu prostatektomiju (20).

PAP

Visoke vrijednosti prostatične kisele fosfataze u serumu ukazuju na diseminiranu bolest i prema tome isključuju lokalnu terapiju (34). Zbog toga većina autora u indikaciji za radikalnu prostatektomiju inzistira na normalnim vrijednostima PAP-a (20). Paulson, koji danas ima možda i najveće iskustvo s radikalnom prostatektomijom, utvrdio je diseminiranu bolest u 8/11 klinički lokaliziranih tumora, ali s povišenim PAP-om (38).

PSA

Specifični prostatični antigen korespondira s veličinom tumora, a usporedo s tim ukazuje i na maligni potencijal bolesti (8). PSA u normalnim granicama (0-4ng/ml) ukazuje ne samo na lokaliziranu bolest nego i na dobru prognozu, jer je takav nalaz PSA u pravilu dokaz inaktivnog karcinoma (31). Zbog toga vrijednost PSA koristi u selekciji bolesnika za radikalnu prostatektomiju (8).

»Grading«

Stupanj stanične diferencijacije jedan je od najpouzdanijih znakova malignog potencijala karcinoma prostate. Utvrđeno je, naprimjer, da incidentni karcinom visokodiferenciranog epitela neće biti uzrokom smrti. Naprotiv, karcinom niskodiferenciranog epitela ukazuje na lošu prognozu, rane regionalne i udaljene metastaze, reducirajući mogućnost lokalne terapije (9, 19, 49). »Grading« korespondira s ostalim prediktorima malignog potencijala: porastom udjela nediferenciranog epitela rasta i PSA u serumu iznad graničnih vrijednosti (22).

Zbog svih navedenih razloga, radikalna prostatektomija ne daje dobre rezultate kod visokog »gradinga« (G3); zato neki autori indiciraju radikalni zahvat samo kod niskog »gradinga« (G1/2) (49). Ostaje, međutim, pitanje bez odgovora, ne bi li lokalizirani karcinom s visokodiferenciranim epitelom imao dobre rezultate i bez terapije (38)?

Ploidija⁶ staničnih jezgara

Citogenetskom analizom staničnih kultura solidnih tumora otkrilo se pretežno numeričke kromosomske promjene koje daju naznake malignog potencijala tih tumora (16). Danas se smatra da je uz veličinu primarnog tumora i »gradinga«, aneuploidija najsigurniji prediktor malignog rasta karcinoma prostate (1,9). Utvrđeno je također da kod lokaliziranog karcinoma, učestalost aneuploidijskih jezgara raste i nalaže radikalnu kirurgiju; obratno euploidija je kod lokaliziranog karcinoma prostate u pravilu popraćena normalnim vrijednostima PSA, što je znak inaktivne bolesti (31,40,46).

⁶ Ploid je sufix pridjevu koji označuje multipli oblik; ovdje se odnosi na stanje stanične jezgre ovisno o broju kromosoma; tako je haploidan sperm s 23 kromosoma u muškarca, što je za polovicu manje od somatske stanice koja je diploidna. Euploidan označuje normalan broj, a aneuploidan brojčane aberacije. (23)

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Estrogeni

Terapija estrogenima osniva se na Hugginsovom postulatu androgene kontrole tumorskog rasta, koja i danas čini osnovu terapije (21). Smatra se da je 80% karcinoma prostate androgeno-ovisno, pri čemu je aktivna supstancija dihidrotestosteron, aromatiziran u tkivu prostate iz serumskog testosterona (26). Međutim, tijekom terapije, 50% bolesnika postaje hormon-rezistentno (44).

Terapija se sastoji u supresiji androgene aktivnosti, bilo kirurškim odstranjenjem njihova izvora (supkapsularnom orhidektomijom) bilo primjenom estrogena.

Kirurška kastracija, doduše, snižuje razinu androgena već nakon 24 sata na 10%, ali se ta razina ubrzo povisuje zahvaljujući hipersekreciji nadbubrežne žlijezde, koja i inače proizvodi 40% prostatotropnih androgena (26).

Estrogeni djeluju na razini hipotalamus – hipofiza, suprimirajući sekreciju luteinizirajućeg hormona (LH) hipofize, čime smanjuju sekreciju testosterona. Čisti estrogeni se danas napuštaju zbog visoke frekvencije kardiovaskularnih komplikacija, tromboemboličke bolesti i bolnih ginekomastija (1). Uspoređivanjem rezultata kirurške i hormonalne kastracije ustanovilo se da u slučaju estrogene kastracije uznapredovali karcinom progredira u 36%, a kod kirurške u 51% slučajeva, ali je kvota preživljenja u obje skupine ista zbog povišene smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim komplikacijama estrogene kastracije (24).

To su razlozi zbog kojih se danas estrogeni primjenjuju u obliku fosfatnih estera stilbena, i to kao dietilni oksidirani difosfat stilben (Honvan) i estramustin-fosfat (Estracyt). Ovi stilbenski esteri fosforne kiseline u prostatičnom se tkivu, pod djelovanjem fosfataze, deesterificiraju u aktivan oblik. Na taj se način smanjuje njihov toksični učinak u krvotoku, dok se in loco postiže maksimalna koncentracija (1).

Antiandrogeni

Antiandrogeni djeluju izravno, blokirajući testosteroanske receptore u tkivu karcinoma prostate. U manjoj mjeri djeluju i centralno, na razini hipotalamus – hipofiza, blokirajući sekreciju LH (27). Antiandrogeni se dijele u dvije skupine: u prvoj su steroidni, kao, naprimjer, Cyproteron acetat (CPA), sintetski antiandrogen. Inhibira hipofiziranu sekreciju LH i time smanjuje sekreciju testosterona u testisu. Osim toga, kao i svi antiandrogeni, blokira intranuklearne androgene receptore u stanicama karcinoma, čime se tumor desenzibilizira na dihidrotestosteron. Drugim riječima, neutralizira se stimulatívni učinak dihidrotestosterona na

rast karcinoma prostate. CPA je, međutim, napušten zbog nekih usputnih hormonalnih učinaka, kao na primjer feminizacije (1,26,27).

Danas se pretežno koriste nesteroidni sintetski antiandrogeni, od kojih je najpoznatiji Flutamid. Njegovo je djelovanje isključivo lokalno (na androgene receptore karcinomatoznih stanica) i nema usputnih hormonalnih učinaka (ne smanjuje potenciju) (12).

Gonadotropin »releasing« hormon hipofize

GnLH ili LHRH i njegovi analozi. GnLH (hormon koji »oslobada« gonadotropin) je dekapetid sastavljen od lanca aminokiselina. Upravlja reprodukcijom u muškarca i žene. U muškarca stimulira lučenje LH hipofize i na taj način potiče proizvodnju testosterona u testisu. U terapiji karcinoma prostate koriste se, međutim, sintetski analozi koji se dobiju zamjenom šestog i desetog prstena u lancu aminokiselina. Time se stvori dekapetid znatno moćnijeg djelovanja (tvornički naziv Decapeptyl ili Triptorelin). Djelovanje analoga GnLH, kad se daju dulje i kontinuirano, postaje paradoksalno, i na tome se osniva terapijski učinak. Nakon kratkog perioda povišene sekrecije gonadotropina, hipofiza postaje refrakтерна, tj. GnLH prestaje stimulirati gonadotropine, pa se smanjuje sekrecija i produkcija testosterona, odnosno postiže se hormonalna kastracija; zbog početnog stimulirajućeg učinka, prva se dva do tri tjedna uz analoge GnLH daju i antiandrogeni (44,51).

Radioterapija

Prevladava mišljenje da je karcinom prostate radiorezistentni tumor (34). Usprkos tome, ova se terapija primjenjuje i po nekim iskustvima. Kod lokaliziranog karcinoma ima istu kvotu preživljenja kao i radikalne prostatektomije, samo mnogo veću učestalost rezidualne bolesti i relapsa (6).

Specifični i dokazani učinak radioterapija ima na koštane metastaze karcinoma prostate. (6)

Osim toga, smatra se da učinak radioterapije ovisi o »gradingu«. Visokodiferencirani karcinom prostate nakon radioterapije ima 60%-tnu kvotu 5-godišnjeg preživljenja, a niskodiferencirani (G3) 23%-tnu (41). Nadalje, lokalni relaps ili rezidualna bolest, nakon radikalne kirurgije djelotvornije se kontroliraju radioterapijom nego hormonalnom terapijom, iako nema razlike u petogodišnjoj preživjelosti (3). Konačno, kod uznapredovale bolesti (T3), transrektalnom se biopsijom može dokazati karcinom nakon radioterapije u 25 od 27 bolesnika (25,29).

Kemoterapija

Kemoterapija ima slab učinak na karcinom prostate zbog niskog mitotičnog indeksa (za razliku od naprimjer karcinoma testisa koji ima visoki mitotički indeks), što je karakteristično za sve kemorezistentne tumore. Osim toga, zbog prethodnog zračenja obično su smanjene pričuve koštane srži, što isključuje daljnju mijelosupresivnu terapiju. Konačno, eventualni latentni uroinfekt može se uslijed primjene mijelosupresivnih lijekova pretvoriti u gramnegativnu septikemiju.

Kemoterapija se ipak primjenjuje u liječenju karcinoma prostate, i to u slučaju hormonalne rezistencije, posebno nakon inicijalne hormonalne terapije uznapredovalog karcinoma prostate. U upotrebi su ciklofosfamid, metotreksat i adriamicin. Važno je naglasiti da nema razlike u učinku između monoterapije i kombinirane terapije (14).

Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija datira od 1904. godine, kada je veliki kirurg Helstedt uputio svog mladog asistenta Younga da ispita mogućnost radikalne kirurgije karcinoma prostate, jednako kao što je 40 godina kasnije, tada već veliki urolog, Young predložio svom mladom asistentu Jewettu da pokuša utvrditi prediktore malignog rasta kod karcinoma mjehura (53).

Youngova je prostatektomija bila perinealna. Danas se ona izvodi uglavnom retropubičnim putem s istodobnom pelvičnom limfadenektomijom. Iznimku čini britanska škola (i inače skeptična prema agresivnoj terapiji karcinoma prostate). Ta škola predviđa perinealnu prostatektomiju kojoj tjedan dana prije prethodi pelvična limfadenektomija; te se u slučaju negativnog nalaza izvodi perinealna prostatektomija (20).

Jedan od razloga skepse prema radikalnoj kirurgiji karcinoma jest svojedobni izvještaj grupe VACURG, u kojemu se tvrdi da neliječeni bolesnici s karcinomom prostate bolje prolaze od kirurški ili hormonalno liječenih (51). Drugi je razlog nevoljkog prihvaćanja radikalne kirurgije zbog komplikacija, inkontinencije i impotencije. Razvojem tehnike, međutim, danas se mogu izbjeći ozljede pelvičnih živaca odgovornih za ove funkcije (10,48). Preporučeno je i način na koji je moguće izbjeći često spominjano retropubično krvarenje za vrijeme operacije (42).

Indikacijsko područje radikalne prostatektomije jest lokalizirani karcinom. Rezultati su bolji ako prediktori malignog potencijala nisu osobito izraženi. Naprimjer visokodiferencirani tumor (G1/2), niski PAP, PSA ispod 10ng/ml, tumor manji od 1 cm u promjeru, a bez povećanih pelvičnih limfnih čvorova. Kvota desetgodišnjeg preživljenja iznosi 70% u slučaju tumora s takvim karakteristikama, ali ostaje otvoreno pitanje kolika bi

bila kvota preživljenja kod jednakih tumora – bez operacije (38).

Općenito se smatra da je indikacija za radikalnu prostatektomiju lokalizirani karcinom s elementima progresije bolesti, tj. prema TNM klasifikaciji T1b, T2a, iznimno T3 uz, razumije se, MoNo (20,28,49). Visoki PAP i pozitivni nalaz limfnih čvorova isključuju radikalnu kirurgiju, kao i veliki lokalizirani, ali niskodiferencirani tumor (G3), s obzirom na vrlo veliku, iako klinički neutvrđenu mogućnost diseminacije bolesti (8, 9,6,10,20,30,34,35,38,45,49).

Također je nužno da predvidivi životni vijek ne bude kraći od 15 godina, kao i da bolesnik pristane na rizik postoperativne inkontinencije i impotencije (20).

PLAN TERAPIJE

Incidentni karcinom

Lokalizirani karcinom slučajno otkriven prilikom endoskopske resekcije dijeli se u dvije skupine. U prvoj (T1a) karcinom je histološkim pregledom nađen u manje od tri žarišta. Redovito je to inaktivni karcinom kod kojeg su svi prediktori malignog rasta u okviru normalnih vrijednosti. To je ujedno najčešći tip karcinoma prostate u poodmakloj dobi. Ne zahtijeva nikakvu terapiju, već »wait and see« koncept. Na bilo koji znak progresije bolesti, ovaj se stav mijenja.

Drugu skupinu incidentnog karcinoma čini histološki nalaz u više od tri žarišta, TNM klasifikacijom označen T1b. U slučaju normalnih vrijednosti prediktora malignog rasta stav je isti kao i u prvoj skupini. Međutim, u ovoj skupini će se češće naći elementi agresivne naravi, osobito povišeni »grading« (G2/3) ili PSA iznad 10ng/ml, pa će, ako su uvjeti za to ispunjeni, takav nalaz biti indikacija za radikalnu prostatektomiju.

Klinički lokalizirani karcinom (T1a/b)

Ako su ispunjeni opći uvjeti za operaciju, ova je skupina najčešća indikacija za radikalnu prostatektomiju. Važno je istaknuti da visoki PAP i znakovi povećanja pelvičnih limfnih čvorova isključuje operaciju.

Karcinom koji je prešao lokalne granice prostate (T3)

Uz sigurne znakove lokalizirane bolesti i ispunjene uvjete za operativni zahvat, u ovoj se skupini također izvodi radikalna prostatektomija. Treba, međutim, voditi računa da 50% karcinoma ove skupine ima regionalne metastaze ili druge znakove diseminirane bolesti.

Uznapredovali karcinom (T4)

Svrha je terapije totalna androgena deprivacija kirurškim i hormonalnim putem.

a) *Primarna* terapija. Sastoji se u supkapsularnoj orhidektomiji kojom se odstrani testikularni izvor androgena. Preostali androgeni adrenalnog podrijetla neutraliziraju se agonistima GnLH, naprimjer Decapeptyl depot u dozi od 3.78 mg, jedanput mjesečno. Prva tri tjedna terapije dodaju se antiandrogeni (flutamid npr.) triput dnevno 250 mg, alternativno do normaliziranja vrijednosti PSA i PAP, ako su povišeni.

b) *Sekundarna* terapija nastupa prilikom prvih znakova progresije bolesti (porast vrijednosti PSA i PAP, regionalne metastaze na CT i UZV, koštane metastaze). Osnovu terapije čine fosforilizirani stilbeni, estracyt ili honvan. Ova se terapija nastavlja do ponovnih znakova progresije bolesti.

c) *Tercijarna* terapija. Ponovna progresija bolesti najavljuje rezistenciju na hormonalnu terapiju. Sastoji se od citostatika od kojih se najviše koristi ciklofosamid, pretežno kao monoterapija.

d) *Terminalna* faza liječenja sastoji se samo od suzbijanja boli, oslobađanju donjih mokraćnih putova, imobilizaciji metastatskih prijeloma i sl.

e) *Koštane metastaze*. Kao što je već rečeno za koštane je metastaze najdjelotvornija radioterapija, kojom se ne uklanjaju samo boli već i postiže potpuna sanacija razorene kosti. U isto se vrijeme liječenje karcinoma prostate nastavlja, ovisno o fazi bolesti, odnosno terapije.

f) *Poodmakla dob* i karcinom prostate. U dubokoj se starosti uglavnom radi o inaktivnom karcinomu niskog »gradinga« i sporog rasta. Velika je vjerojatnost da se u ovoj dobi terapijom nanosi više štete nego koristi. Zbog toga se takvim bolesnicima rješava samo posljedica bolesti, kao što je naprimjer, retencija i slično.

ZAKLJUČAK

1. Danas su dijagnostičke mogućnosti karcinoma prostate vrlo egzaktna i raznovrsna, pa klasični digitalni pregled služi prije svega u svrhu preventivnih pregleda velike populacije.

2. Veliki broj karcinoma prostate otkrije se slučajnim nalazom infektivne bolesti koja ne utječe na životni vijek bolesnika. Za takav tip karcinoma nije potrebna nikakva terapija.

3. Postoje uvjerljivi prediktori malignog potencijala karcinoma prostate. Oni omogućavaju selekciju bolesnika kojima je potrebna terapija.

4. Otkriveni su i klinički utvrđeni parametri koji selekcioniraju slučajeve s lokaliziranom bolešću, čime je olakšana indikacija za radikalnu kirurgiju, za sada jedine terapije s kurabilnim pretenzijama.

5. Preživjelost nakon korektno indicirane i ispravno izvedene radikalne kirurgije ne razlikuje se od preživjelosti zdrave populacije u istoj dobi.

6. Uznapredovala i diseminirana bolest liječi se danas kombiniranom palijativnom terapijom, čija je svrha potpuna androgena deprivacija.

LITERATURA

- Altwein JE, Faul P. Probleme und Prinzipien der Hormontherapie des vorgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Klin Wehr* 1990; 68:347-51.
- Altwein JE. The Role of Acid Phosphatase and Prostatic Specific Antigen in Detection, Staging and Follow-up of Patients with Prostatic Cancer. *EAU Update in Diagnosis and Treatment of Prostatic Cancer* 1990; 5-6.
- Anscher M, Prosnitz L. Radiotherapy as hormonal therapy for the management of locally recurrent prostatic cancer following radical prostatectomy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1989; 17:953-60.
- Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostatic specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144:1415-9.
- Bocon-Gibod L. Does stage A (T1) Prostatic Adenocarcinoma require treatment? *EAU Update in Diagnosis and Treatment of Prostatic Cancer*. *Eau* 1990; 7-8.
- Bocon-Gibod L. Does Radiation Therapy have a Place in the Management Local and/or Metastatic Prostatic Cancer. *EAU Update in Diagnosis and Treatment of Prostatic Cancer*. *Eau* 1990; 15-6.
- Carter HB, Kamper UM, Seth SH, Sanders SC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostatic cancer. *J Urol* 1989; 142:1008-10.
- Carter HB, Partiu AW, Epstein JI, Chan DW, Walsh PC. The relationship of PSA levels and residual tumor volume in stage A prostate cancer. *J Urol* 1990; 144:1167-71.
- Catalona WJ, Stein JA. Staging errors in clinically localised prostatic cancer. *J Urol* 1982; 127:452-6.
- Catalona WJ, Dresner SM. Nerve sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. *J Urol* 1985; suppl. 133:242-51.
- Chu TM, Wang, MC, Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Schmidt JD, Loeming SA, Prout GR, Murphy GP. Immunochemical detection of serum prostatic acid phosphatase. *Invest Urol* 1978; 15:319-24.
- Crawford ED. Combined androgen blockade. *Urology* 1989; suppl. 34:22-6.
- Cooper JE, Foti A. A radioimmunoassay for prostatic acid phosphatase. *Invest Urol* 1974; 12:98-101.
- Einhorn LH. An Overview of Chemotherapeutic Trials in Advanced Cancer of the Prostate. U: Skinner D ed *Urological Cancer*. New York: Grune & Stratton, 1983; 89-100.
- Ekman H. Cytological versus histological examination of needle biopsy specimen in the diagnosis of prostatic cancer. *Berit J Urol* 1967; 39:544-61.
- Fišter H. Značenje kromosomske analize za liječenje i prognozu tumora mokraćnog mjehura. *Disertacija. Med Fak Zagreb* 1987; 15-6.
- Frnaks LM. Pathology and biological activity of prostatic tumours. U: Oliver RT. *Urological and Genital Cancer*. Oxford: Blackwell 1989; 195-202.
- Fučkar Ž, Dimec D, Čuruvija D. Transrektalna sonografija karcinoma prostate. U: Novak R. *Proturječnosti u urološkoj onkologiji*. Zagreb: KB Dr M. Stojanović 1991; suppl 30:23-33.
- Gervasi AL, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Hawkins CS, Carlton JE jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142:332-5.
- Gibbons RP, Correa RJ, Brannen EG, Mason T. Total prostatectomy for localised prostate cancer. *J Urol* 1984; 131:73-6.
- Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. The effect of fever desoxycortisone and estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1941; 46:997-1002.
- Hudson MA, Bahnsen RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142:1011-17.
- Hensyl WR, Webster's New World Stedman's Medical Dictionary. Baltimore: Williams & Wilkins 1987; 24 th ed.
- Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergström R. Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* 1991; 145:519-23.
- Kabalin JN, Hodge KK, Michael JE, Freiha FS, Stamey TA. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy. *J Urol* 1989; 142:326-31.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A. New approach in the treatment of prostate cancer. Complete instead of only partial withdrawal of androgen. *Prostate* 1983; 4:579-83.
- Leitenberger A, Altwein JE. Uebersicht über die biologischen Grundlagen der Hormontherapie des Prostatakarzinoms. *Akt Urol* 1989; 20:57-9.
- Leo ME, Bilharz LD, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Prostatic specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indication of disease status? *J Urol* 1991; 145:802-5.
- Lange PH. Controversies in management of apparently localised carcinoma of prostate. *Urology* 1989; suppl. 34:13-8.
- Mensinh HJA. How I Manage T3 NoMo Prostatic Cancer? *Eau Update in Diagnosis and Treatment of Prostatic Cancer*. *Eau* 1990; 19-20.
- Narayan P, Jajodia P, Stein R, Tanagho E. A comparison of fine needle aspiration and core biopsy in diagnosis and preoperative grading of prostate cancer. *J Urol* 1989; 141:560-3.
- Nativ D, Myers RP, Farrow GM, Therneau TM, Zincke H, Lieber MM. Nuclear DNA ploidy and serum PSA in operable prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1990; 144:303-6.
- Ohl S. Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Münch Med Wschr* 1986; 128:11-4.
- Paulson DF. Impact of radical surgery in apparent organ confined disease. *Eau Update in Diagnosis and Treatment of prostatic cancer*. *EAU* 1990; 9-11.
- Paulson DF. Management of microscopic residual disease in surgically defined N1 malignancy. *EAU Update in Diagnosis and Treatment of Prostatic Cancer*. *EAU* 1990; 17-9.
- Petersen RO. *Urologic Pathology*. London: Lippincott 1986; 613-25.
- Palken M, Cobb OE, Simnos CE, Warren HB, Adolph HC. Prostate cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening. *J Urol* 1991; 145:86-92.
- Paulson DF, Moul JF, Walter PhJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1/2NoMo prostatic adenocarcinoma: long term results. *J Urol* 1990; 144:1180-4.
- Prout GRjr. Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *JAMA* 1969; 209:1699-703.

40. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. Epidemiology of prostatic cancer. U: Skinner DE. Urological Cancer. New York: Grune & Stratton 1983; 1-19.
41. Read G. Retrospective study of radiotherapy in early carcinoma of the prostate. Brit J Urol 1989; 63:191-4.
42. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979; 121:198-200.
43. De Sy W, De Meyer JM, Casselman J. A comparative study of a long acting luteinizing hormone releasing and orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Acta Urol Belg 1986; 54:221-7.
44. Schally AV, Arimura A, Baba Y. Isolation and properties of the TSH and LH releasing hormone. Biochem Biophys Res Commun 1971; 43:393-9.
45. Stilwell ThJ, Malek RS, Eugen DE, Farrow GM. Incidental adenocarcinoma after open prostatic adenectomy. J Urol 1989; 141:76-81.
46. Stege B, Lundh B, Tribukait B, Pousette A, Carlström K, Hasenson M. DNA ploidy and the direct assay of PAP and PSA in fine needle biopsies as diagnostic methods in prostatic carcinoma. J Urol 1990; 144:299-302.
47. Stephani S, Paulson DF, Cline WA, Koefoot RB, Hinshaw W. Extended field radiation therapy versus delayed hormonal therapy in node positive prostatic adenocarcinoma. J Urol 1982; 127:935-7.
48. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy. J Urol 1982; 128:492-7.
49. Walsh PC. Radical prostatectomy for the treatment of localised prostatic carcinoma. Urol Clin N Am 1980; 7:583-91.
50. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostatic antigen, a new potential marker for prostatic cancer. Prostate 1981; 2:89-90.
51. Waxman J. Hormonal basis and control of prostatic carcinoma. U: Oliver RTD. Urological and Genital Cancer. Oxford: Blackwell 1989; 230-9.
52. Žnidarič Ž. Citološka dijagnoza raka prostate transrektalnom punkcijom. U: Novak R. Proturječnosti u urološkoj onkologiji. An KB Dr M Stojanović 1991; supl 58:34-9.
53. Young HH. The cure of carcinoma of the prostate by radical perineal prostatectomy. J Urol 1945; 53:188-256.

Abstract

CURRENT KNOWLEDGE ABOUT PROSTATIC CANCER A PROPOSAL FOR A COMMON THERAPY PROTOCOL

**Rudjer Novak, Antun Tucak, Krešimir Glavina
and Domagoj Glavina**

Department of Urology, General Hospital Osijek

General frequency of prostatic cancer (including incidental and undetected) outnumbers clinical prostatic cancer, although this one is by far the most frequent cancer of man. Current diagnosis of clinical prostatic cancer is based on digital examination, rectal ultrasound, serum prostatic specific antigen level and transrectal biopsy. Modern classification has to separate localized from advanced and disseminated disease. A high percent age of prostatic cancer is inactive disease whose mortality does not outnumber the man lethality without cancer.

Today, we have some concrete factors indicating the disease aggressive potential, e.g. regional lymph node growth, high PSA and PAP levels, primary tumor size, high grading and nuclear aneuploidy. With them, the cases requiring therapy can be differentiated from those with inactive cancer.

Localized aggressive prostatic cancer with general conditions for operation fulfilled indicates radical prostatectomy. The advanced and disseminated disease is an indication for paliative therapy, which is based on complete androgen deprivation. This is achieved in the first phase of therapy with orchydec-tomy + GnLH analogues + antiandrogens. The next therapeutic phase (after new disease progression) consists of phosphorilized stilbens, such as Estracyt and Honvan. The final, exclusively symptomatic therapy should be preceded by chemotherapy.

Key words: prostatic cancer

Received: 25th May, 1991