

Maligna bolest prostate

Malignant disease of prostatic node

Snježana Busančić, Zdravko Cvitanović, Irena Matulović, Marija Milić, Mario Šljuka, Marija Šilje

Sveučilište u Dubrovniku, Branitelja Dubrovnika 29, 20000 Dubrovnik, Croatia
University of Dubrovnik, Branitelja Dubrovnika 29, 20000 Dubrovnik, Hrvatska

Sažetak

Rak prostate najčešći je zloćudni tumor u muškaraca. Po učestalosti je drugi najčešći maligni tumor, i to poslije raka pluća, a čini 32% svih zloćudnih tumora. Otkrivanje bolesti u bolesnika u najranijim stadijima bolesti, i to probirom za prostatu specifičnog antigena [PSA] uzrokovalo je povećanje incidencije raka prostate, posebice u zapadnim zemljama, ali i smanjenja stope smrtnosti zbog otkrivanja bolesti u ranim stadijima bolesti. Opisuju se epidemiološki, klinički i terapijski čimbenici.

Ključne riječi: prostata • maligna bolest • zdravstvena njega

Kratki naslov: Karcinom prostate

Abstract

Prostate cancer is the most common malignant tumor in men. By frequency, it is the second most common malignant tumor, after lung cancer and makes up 32% of all malignant tumors. Discovery of a disease in patients at the earliest stages, including prostate specific antigen probe [PSA], has caused an increase in prostate cancer incidence, especially in western countries, as well as a reduction in mortality rates due to disease early detection. Epidemiological, clinical and therapeutic factors are described.

Key words: prostates • malignant disease • health care

Running head: Prostatic cancer

Received December 13th 2015;

Accepted March 30th 2016;

Autor za korespondenciju/Corresponding author: Marija Šilje, *bacc.med.techn., University of Dubrovnik, Branitelja Dubrovnika 29, 20000 Dubrovnik, Croatia* • Tel: +385-20-445 700 • E-mail:

Uvod/Introduction

Točni uzroci nastanka raka prostate nisu poznati, a incidencija znatno raste sa starosnom dobi. Najčešći je patohistološki oblik adenokarcinom prostate, koji obično počinje u perifernoj zoni. Sarkom prostate rijedak je i javlja se većinom u djece. Simptomi bolesti su rijetki dok ne nastane potpuno začepljenje uretre. Kao i u slučaju benigne hipertrofije, bolesnici kod kojih je verificirano postojanje raka prostate imaju simptome povezane s poremećajima donjeg mokraćnog sustava. Bolesnici se najčešće javljaju liječniku zbog retencije mokraće, hematurije, erektilne disfunkcije ili zbog bolova u kostima koji su uzrokovani metastazama. Na dijagnozu upućuju abnormalni nalazi digitorektalnog pregleda, patološke vrijednosti za prostatu specifičnog antigena [PSA], a potvrđuje se biopsijom. Metode liječenja su prostatektomija, radioterapija, hormonalna i kemoterapija, a u bolesnika starije životne dobi u uporabi je opservacija bez interventnih metoda. Petogodišnje preživljavanje ovisi o stadiju bolesti. Prognoza je za većinu bolesnika vrlo dobra, osobito ako je rak lokaliziran. Potrebno je napomenuti kako veći broj ljudi umire s rakom prostate nego zbog njega [1, 2, 3, 4].

Epidemiologija/Epidemiology

Rak prostate najčešći je zloćudni tumor u muškaraca. Po učestalosti je drugi najčešći rak, i to poslije raka pluća, a čini 32% svih zloćudnih tumora. Otkrivanje bolesnika u najranijim stadijima bolesti, i to probirom za prostatu specifičnog antigena [PSA] uzrokovalo je povećanje incidencije raka prostate posebice u zapadnim zemljama, ali i smanjenja stope smrtnosti zbog otkrivanja bolesti u ranim stadijima bolesti. U Republici Hrvatskoj [RH] incidencija raka prostate je 2008. godine iznosila 79/100000, s 1691 oboljelim. Rak se rijetko pojavljuje u mlađih muškaraca (<50), a pojavnost raste nakon 60. godine života, te doseže maksimum u starosnoj dobi od 80 godina. Prosječna starosna dob pri postavljanju dijagnoze iznosi 72 godine [1,3].

Etiologija/Etiology

Verificirani čimbenici rizika za nastanak raka prostate su: starosna dob, rasa [visoka učestalost u sjevernoj Evropi i Americi, Afroamerikanci; niska učestalost u zemljama Dalekog istoka] i utjecaj androgena. Kod muškaraca koji su bili kastrirani prije puberteta i kod onih koji imaju manjak 5 α -reduktaze rak prostate rijetko se pojavljuje. Neki čim-

benici okoliša opisuju se kao potencijalni čimbenici rizika [nuklearna, drvna industrija, vatrogasci, izloženost kamdiju i policikličnim aromatskim ugljikovodicima], prehrana bogata mastima, mesom, mlijekom, kalcijem. Veći rizik obolijevanja zabilježen je kod vazektomiranih bolesnika. Pozitivna obiteljska anamneza i pozitivni genetski čimbenici znatno povećavaju rizik za razvoj bolesti [rak prostate kod brata ili oca 2-3% povećava rizik za obolijevanje], tako da se od ukupnog broja oboljelih, 5-10% novonastalih malignih bolesti prostate povezuje s nasljednim genetskim čimbenicima [1].

Prevenција/Prevention

Istraživanje provedeno u SAD-u na uzorku većem od 50.000 muškaraca utvrdilo je da postoji izravna povezanost pojave raka prostate s načinom prehrane. Naime, rak češće nastaje u muškaraca koji u prehrani koriste većinom masti životinjskog podrijetla te kod muškaraca koji konzumiraju alkoholna pića [5]. U metode prevencije preporučuje se uvrstiti hranu bogatu betakarotenom [voće, povrće], likopenom [rajčice], cinkom [integralne žitarice, mahunarke, orasi, sjemenke bundeve, krto meso i morski plodovi, riba], vitaminima A, C, E, fitoestrogenima te proizvode koji ne sadržavaju pesticide.

Masne kiseline [omega-3] prisutne u plavoj ribi [skuša, srdela, igla, inćuni] korisno je uvesti u prehranu u oboljelih s verificiranim rakom prostate jer svojim djelovanjem sprečavaju nastanak upalnih reakcija. Preporučuje se najmanje dnevni pet obroka voća i povrća [preporuka Nacionalnog institut za rak SAD-a][1,5].

Histološki nalazi/Histological findings

Najčešći nalaz je adenokarcinom podrijetlom iz acinarnih stanica prostate, rjeđi oblici su karcinom urotela, rabdomiosakrom i leiomiosakrom.

Klinička slika/Clinical picture

Rak prostate obično napreduje polako i rijetko izaziva simptome sve do terminalne faze bolesti. Klinička slika ovisi o stupnju proširenosti bolesti. Lokalizirana bolest obilježena je poremećajem mokrenja: naprezanje, učestalo, otežano mokrenje, osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura, nikturija, isprekidan mlaz mokraće. Bolest proširena u područje mokraćnog mjehura, uretre i sjemenih mjehurića očituje se simptomima, i to: tenezmi, inkontinencija, perianalna bol, hematospermija i anurija. Bolest može metastazirati u opturatorne, hipogastrične i vanjske ilijakalne limfne čvorove i u kosti šireći se venskim sustavom. Bolovi u kostima posljedica su osteoplastičnih presadnica, a može doći i do prijeloma patološki izmijenjenih kostiju, hiperkalcemije i paraplegije. Opstrukcija limfnih puteva uzrokuje limfedem nogu. Znakovi proširene bolesti su anemija, uremija, gubitak težine i kronični umor [1,3].

Dijagnoze i određivanje stadija bolesti/ Diagnosis and level of disease

Osnovne dijagnostičke metode su digitorektalni pregled i određivanje PSA. U slučaju postojanje nezadovoljavajućih nalaza potrebno je učiniti biopsiju dijela prostate uz obvezatnu histološku provjeru. Preporuka je da se klinički pregledi provode svake godine, u muškaraca starijih od 50 godina [preporuka Američkog društva za rak i Američkog urološkog društva].

Prema rezultatima recentnih istraživanja utvrđuje se da se smrtnost od raka prostate, kao i učestalost nastanka udaljenih metastaza, znatno smanjuje [Europske studije upućuje na smanjenje incidencije za 20%], i to posebice zbog uvođenja rutinskog probira što se objašnjava otkrivanjem bolesti u ranijim stadijima, kad je moguće uporabiti minimalno agresivne metode liječenja uz zadovoljavajući stupanj izlječenja i preživljenja.

Digitorektalni pregled pri kojem se utvrdi postojanje tvrde ili čvrste prostate, znatan je pokazatelj koji upućuje na mogućnost postojanja raka prostate uz induraciju i nodularnost iste. Širenje induracije na sjemene mjehuriće i lateralno fiksiranje žlijezde upućuju na lokalno uznapredovali rak. Napominjemo da je rak pronađen digitorektalnim pregledom u 50% slučajeva proširen izvan kapsule [1,3].

Za prostatu specifičan antigen PSA je glikoprotein koji nastaje u prostatičnoj žlijezdi. Normalna vrijednost serumskog PSA iznosi 0 - 4ng/mL. Razine PSA jednake ili veće vrijednosti od 4 ng/mL predstavljaju indikaciju za biopsiju prostate u muškaraca starijih od 50 godina starosti, a u mlađih vrijednosti veće od 2,5. Visoke vrijednosti PSA indikativne su za postojanje raka prostate, a vjerojatnost se znatno povećava povećanjem vrijednosti PSA. Danas prevladava mišljenje da ne postoji minimalna vrijednost PSA ispod koje nema rizika. Naime, rezultati recentnih studija pokazuju prevalenciju raka od 15% u muškaraca starosne dobi od 55 godina i više s PSA manjim od 4ng/mL, a u 10% s manjim od 1ng/mL [1,3].

Točna dijagnoza i određivanje stadija bolesti iznimno je važno zbog određivanja protokola liječenja, te posljedično očekivanih ishoda liječenja [1, 2, 3, 4]. Potrebno je odrediti: onkološku anamnezu i status, laboratorijske pretrage [obavezno određivanje vrijednosti alkalne fosfataze i serumskog kalcija] učiniti digitorektalni pregled, transrektalni ultrazvuk, određivanje PSA u serumu.

Konačna dijagnoza postavlja se patohistološkom potvrdom raka prostate [najčešće se uzorak tkiva dobiva transrektalnom ultrazvučnom biopsijom]. Analizom se određuje stupanj diferencijacije stanica raka prostate koji se opisuje kao Gleasonov stupanj ili zbroj [engl. scor]. Postoji pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prema Gleasonu [vrijednost 1 označava dobro diferencirani karcinom; vrijednost 5 označava slabo diferencirani karcinom]. Pri svakoj biopsiji određujemo Gleasonov uzorak za najzastupljeniji [primarni] i sljedeći po zastupljenosti [sekundarni] histološki oblik. Zbrajanjem uzoraka sekundarne i primarne komponente izračunava se Gleasonov zbroj [od 2 do 10], tako da su dobro diferencirani tumori vrijednosti od 2-4, srednji od 5-6, tumori s vrijednošću 7 svrstavaju se u srednje ili u

slabo diferencirane, ovisno o komponenti, primarni ili sekundarni koji prevladava, te slabo diferencirani od 8-10.

Za egzaktnu procjenu proširenosti bolesti potrebno je izvršiti kompjuteriziranu tomografiju [CT], magnetsku rezonancu [MR] i scintigrafiju koštanog sustava. PET-CT s kolonom u uporabi je u bolesnika s povišenim vrijednostima PSA, a bez poznatog sijela presadnica ili opetovane pojave istovjetne bolesti. Za procjenu proširenosti bolesti u uporabi je TNM-klasifikacija [Američki združeni komitet za rak (engl. American Joint Committee on Cancer -AJCC)] [1,3].

TNM klasifikacija/TNM staging [2002./ 6th version]

T primarni tumor

Tx primarni se tumor ne može procijeniti

T0 ne postoji primarni tumor

T1 klinički nedetektibilni tumor

T1a tumor je slučajan nalaz u manje od 5% reseciranoga tkiva

T1b tumor je slučajan nalaz u više od 5% reseciranog tkiva

T1c tumor detektiran biopsijom prostate

T2 tumor lokaliziran na prostatu

T2a tumor zahvaća polovicu ili manje jednog lobusa

T2b tumor zahvaća više od polovice jednog lobusa, ali ne oba lobusa

T2c tumor zahvaća oba lobusa

T3 tumor se širi izvan prostatične kapsule

T3a ekstrakapsularno širenje (unilateralno ili bilateralno)

T3b tumor invadira sjemene mjehuriće

T4 tumor je fiksiran za okolne strukture (vrat mjehura, rektum, mišić levator ani, zdjelični zid)

N regionalni limfni čvorovi

Nx limfni čvorovi ne mogu se procijeniti

N0 bez metastaza u regionalne limfne čvorove

N1 regionalne metastaze u limfne čvorove

M udaljene metastaze

Mx udaljene se metastaze ne mogu procijeniti

M0 bez udaljenih metastaza

M1 udaljene metastaze

M1a metastaze u limfne čvorove koji nisu regionalni

M1b metastaze u kostima

M1c metastaze u ostala sijela

Terapijski postupak/Therapeutic modalities

Najvažniji podatak u tijeku odlučivanja o metodama liječenja raka prostate procjena je očekivanog preživljavanja. Procjena očekivanog preživljavanja mora sadržavati procjenu ograničenosti bolesti na prostatu, rizik širenja na regionalne čvorove, brzinu širenja, a poslije završetka radikalnog liječenja određivanje stupnja potrebe uvođenja adjuvant-

ne radioterapije. Za svrhe procjene u uporabi su monogrami i prediktivni modeli koji se temelje na stadiju bolesti, tj. digitorektalnom pregledu, Gleasonovu zbroju bioptičkog uzorka tkiva i vrijednosti serumskog PSA. Prema opisanim parametrima, bolest se klasificira kao niskog, niskog, srednjeg, visokog i vrlo visokog rizika [1,3].

Pozorno praćenje/Watchful waiting

Kod starijih, asimptomatskih bolesnika s očekivanim životnim vijekom do 10 godina (>70), niskim vrijednostima PSA, dobro diferenciranim lokaliziranim rakom malog volumena, provodi se kliničko praćenje i kontrole PSA vrijednosti i digitorektalni pregled svakih 3-6 mjeseci bez uporabe terapijskih postupaka. Aktivnom se liječenju pristupa ako bolest progredira. Ovakav način liječenja preporučuje se kod stanja koja onemogućavaju liječenje i ugrožavaju život. Pozorno praćenje ne utječe na stupanj kvalitete života i poremećaja normalnih životnih aktivnosti te se umanjuju učinci neželjenih posljedica radikalnog liječenja [1,3].

Radikalna prostatektomija/Prostatectomy

Radikalna prostatektomija odstranjivanje je prostate s adneksima i regionalnim limfonoidima. Za mlađe bolesnike (<70) s tumorom ograničenim na prostatu (stadij T1 i T2) radikalna prostatektomija smatra se terapijom izbora [klasična suprapubična i/ili laparaskopska „robotska“]. Metoda je primjenjiva i za osobe starije životne dobi jer nema kontraindikacija [nepodnošenje anestezije, kirurškog zahvata, komorbiditeti]. Moguće nuspojave su erektilna disfunkcija, urinarna i fekalna inkontinencija, striktura uretre. Komplikacije su češće u starijih bolesnika. Vrsta i veličina komplikacija ovisi o starosnoj dobi, stupnju i lokalizaciji raka [1,3].

Krioterapija/Thermotherapy

Krioterapija je uklanjanje malignih stanica smrzavanjem, uporabom kriosonde s naknadnim otapanjem. Metoda je manje etablirana, a dugoročni rezultati nisu poznati [3].

Primarna radioterapija/Radiotherapy

Kod bolesnika kod kojih nije moguće izvršiti kirurško liječenje i kod starijih bolesnika (>70) terapija izbora je primarna radioterapija. Suvremena tehnologija i primjena konformalne te takozvane IMRT [engl. *intensity modulated radioterapije*], te trodimenzijske tehnike planiranja zračenja omogućuju primjenu radioterapije visoke preciznosti s aplikacijom od 10% veće doze uz posljedično manje nuspojave, uz veći stupanj izlječenja. Lokalna kontrola bolesti je zadovoljavajuća. Nedostaci ovakve terapije jesu njezina duljina trajanja, tj. 7-9 tjedana, akutna toksičnost [mokraćni mjehur, rektum], erektilna disfunkcija (40%), protrahirani proktitis [1,3].

Hormonska terapija/Hormonal therapy

Kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom [stadij T3, T4] provodi se kombinirano liječenje hormonskom tera-

pijom LHRH –agonistima [goserelin, buserelin, leupro- lid, triptorelin] ili bicalutamidom u visokoj dozi [150 mg] u kombinaciji s primarnom radikalnom radioterapijom. Trajanje hormonskog liječenja je dvije godine [neoadjuvantno, konkominantno, adjuvantno]. Kod bolesnika sa stadijem N1 može se provoditi hormonalna terapija u kombinaciji s radikalnom prostatektomijom, poslijeoperacijski.

Hormonsko liječenje primjenjuje se i u bolesnika s primarno metastatskom bolešću, kao i u bolesnika u kojih se u tijeku bolesti razvija presadnice. Hormonska terapija djeluje tako da blokira učinak androgena na stanice raka prostate, čiji rast ovisi o stimulaciji testosteronom. Bolesnici pokazuju brz odgovor na hormonsku terapiju, koji traje u prosjeku dvije godine. Hormonska terapija upotrebljava se kirurškom ili medikamentnom kastracijom (bilateralna orhidektomija i LHRH-agonisti). Hormonska terapija može se primjenjivati kontinuirano ili intermitentno ovisno o vrijednosti- ma PSA [1,3].

Brahiradioterapija/Brachial-radiotherapy

Brahiradioterapija uporabom radioaktivnog joda ili paladija, koji se postavlja u prostatno tkivo u jednom danu, indikacija je za liječenje ranog raka prostate. Metoda pošteduje okolna zdrava tkiva od nastanka većeg oštećenja [rektum i mokraćni mjehura uz stupanj izlječenja od 90%, bez rizika za nastanak inkontinencije i uz očuvanje erektilne funkcije. Zahvat se radi u općoj anesteziji. Brahiradioterapija primjenjuje se i u kombinaciji s vanjskim liječenjem [1,3].

Citostatici/Citostatics

Citostatička terapija u uporabi je kod bolesnika s verificiranim metastazama koje ne reagiraju na hormonalnu terapiju.

Stanična imunoterapija /Cell immunotherapy

Novija metoda liječenja, za koju se ne iznalaze znanstveno verificirani rezultati liječenja bolesnika [1,3].

Izvanbolničko liječenje/Outpatient controls

Kod bolesnika je potrebno provoditi redovite kontrolne preglede u urologa i onkologa. Pregledi sadržavaju: klinički pregled, određivanje vrijednosti PSA u serumu, digitorektalni pregled, određivanje vrijednosti krvnih pretraga, biokemijske pretrage krvi i sl. [1].

Prognoza/Prognosis

Stupanj preživljavanja ovisi o stadiju bolesti u kojem je započeto liječenje. Kod regionalnog ili lokaliziranog oblika prognoza je vrlo dobra. Vjerojatnost izlječenja pri lokaliziranoj bolesti ovisi o agresivnosti i proširenosti tumora. Ako izostane rano liječenje, bolesnici sa slabo diferenciranim rakom visokog stupnja imaju lošu prognozu. Očekivano trajanje života bolesnika starije životne dobi neznatno se razlikuje od osoba iste dobi bez raka. Ukupno petogodišnje preživljavanje iznosi 60-90% [1,3].

Zaključak/Conclusion

Rak prostate najčešći je rak u muškaraca, a incidencija raste s starosnom dobi. Najčešći patohistološki oblik je adenokarcinom, koji je osjetljiv na androgene hormone. Osnovni su simptomi lokalizirane bolesti dizurija, polakizurija i nikturija. Kod procjene stadija bolesti, osim stupnja proširenosti, značajna je vrijednost PSA u serumu te Gleasonov zbroj kao pokazatelj stupnja diferenciranosti tumora. Metoda terapije ovisi o stadiju bolesti i očekivanom trajanju bolesnikova života te komorbiditetu.

Iz rezultata publiciranih studija može se zaključiti da je mediteranska prehrana prehrana izbora u prevenciji nastanka raka prostate [1,5]. U liječenju nemetastatskog raka prostate primjenjuje se radikalna prostatektomija, radikalna radioterapija s hormonskom terapijom ili bez nje. Metastatski rak prostate primarno se liječi hormonskom terapijom. Kemoterapija se primjenjuje kod metastatskog raka prostate, koji je neosjetljiv na hormonsko liječenje.

Zahvala/Acknowledgement

The authors want to thank [Narcis Hudorovic, MD.PhD] for assistance [IMRaD technique, methodology] and for comments that greatly improved the manuscript.

Conflict of interest: non declared

Literatura / References

- [1] Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, i suradnici. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
- [2] Jukić S. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
- [3] MDS PRIRUČNIK. Split: Placebo d.o.o.; 2010.
- [4] Petrač D, i suradnici. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
- [5] Bolesti prostate i prehrana. Pristupljeno 30.10.2015 s <http://www.plivavazdravlje.hr/centar/prehrana/5/Bolesti-prostate.html>