

## Suvremeni postupci u sprječavanju, ranom otkrivanju i liječenju raka prostate

### *Contemporary Procedures in the Prevention, Early Diagnosis and Treatment of Prostatic Cancer*

**Mirko Šamija**

Klinika za tumore

10000 Zagreb, Ilica 197

**Sažetak** Rak prostate je iz puno razloga u samome vrhu interesa svjetske onkologije, a osobito zbog činjenice da se u novije vrijeme opaža ubrzan porast njegove pojavnosti te stope smrtnosti. Porast broja novooboljelih objašnjava se djelomice provođenjem programa ranog otkrivanja i produljenja prosječnog vijeka muškaraca, dok porast stope smrtnosti upućuje na djelovanje i nekih drugih čimbenika. Danas je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor koji ima velik raspon stupnjeva zloćudnosti, često nepredvidljivo i čudljivo ponašanje te odgovor na liječenje. Danas je u svijetu rak prostate četvrti zloćudni tumor po učestalosti u muškaraca, iza raka pluća, želuca i debelog crijeva, dok se u razvijenim zemljama nalazi na drugome mjestu. U SAD-u i Kanadi, ako ne računamo rak kože, vodeće je sijelo raka. Najvažniji rizični čimbenici za pojavu raka prostate jesu dob, rasa i obiteljska predispozicija, dok puno manji utjecaj imaju drugi čimbenici, primjerice profesionalna ekspozicija, alkohol, pušenje, vazektomija, zračenje, spolno ponašanje i prehrana. Upravo zbog još uvijek sa sigurnošću neutvrđenih čimbenika rizika, mogućnosti primarne prevencije vrlo su male. Unatoč kontroverznim stavovima glede učinka sekundarne prevencije, čini se kako rano otkrivanje raka ima svoje opravdanje i to ponajprije u muškaraca s obiteljskom anamnezom i kroničnom upalom prostate. U novije vrijeme postignut je napredak u dijagnostici i terapiji svih stadija bolesti. Ovo se posebno odnosi na veće mogućnosti radikalne radioterapije uvođenjem novih tehnika radioterapije (konformalna i IMRT), laparoskopske prostatektomije te novijih citostatika i hormonskih lijekova.

**Ključne riječi:** rak prostate, čimbenici rizika, dijagnostika, terapija, prevencija

**Summary** Prostatic cancer is for many reasons a current topic in the field of oncology, especially because of its rapidly increasing incidence and mortality rates. A higher incidence could be partly attributed to early detection and longer life expectancy, while mortality rate is additionally affected by some other factors. Today, prostatic cancer is the most variable malignant disease with a huge range of malignancy stages and characterised by frequent episodes of unpredictable and moody behaviour and response to treatment. Prostatic cancer is today the fourth most frequent malignant tumour in males worldwide, coming after lung, stomach and colon cancer, and the second most frequent in developed countries. In the USA and Canada, it is the second most common cancer after skin cancer. The most important risk factors for prostatic cancer are age, race and family predisposition, while the impact of other factors, such as occupational exposure, alcohol, smoking, vasectomy, radiation, sexual behaviour and diet is much lower. As these risk factors have not been determined with certainty, the possibility of early prevention is rather poor. In spite of controversial opinions on the secondary prevention effects, it seems that early detection of prostatic cancer in men with a family history and chronic prostatitis is justified. Recently, progress has been made in diagnostics and treatment of all stages of the disease, primarily due to advancement in radical radiotherapy and use of the state-of-the-art technologies (conformal and IMRT), laparoscopic prostatectomy, and new cytostatics and hormones.

**Key words:** prostatic cancer, risk factors, diagnostics, therapy, prevention

Rak prostate je iz puno razloga u samome vrhu interesa svjetske onkologije; prvi je zasigurno činjenica da se posljednjih godina opaža ubrzan porast pojavnosti i stope smrtnosti od ove vrste raka. Porast broja novooboljelih objašnjava se djelomice provođenjem programa ranog otkrivanja i produljenja prosječnog vijeka muškaraca, dok porast stope smrtnosti upućuje na djelovanje i nekih drugih čimbenika.

### *Incidencija i mortalitet*

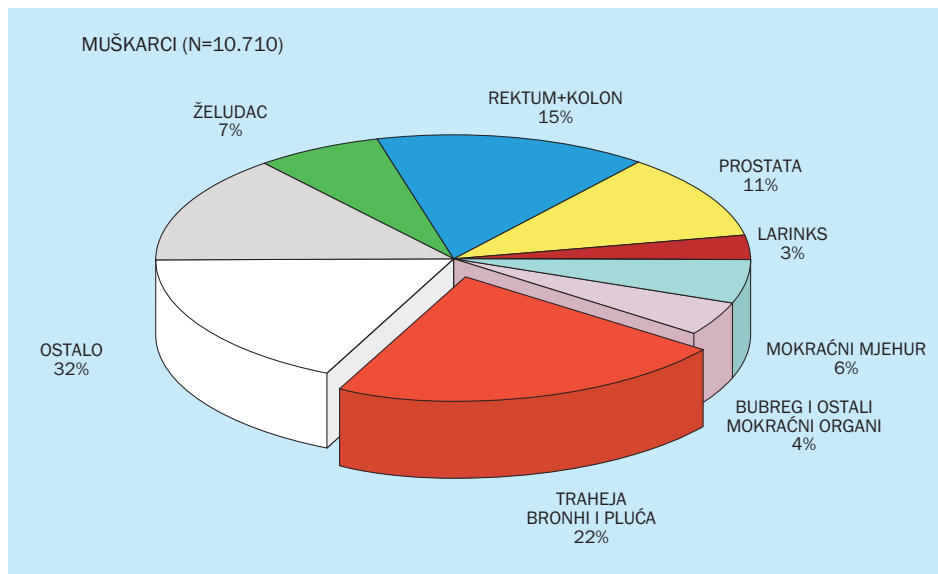
U razvijenim zemljama svijeta koje imaju sve stariju populaciju, rak prostate jedno je od najčešćih sijela raka u muškaraca. Uvođenje programa za rano otkrivanje, ali i prepoznavanje drugih važnih rizičnih čimbenika djelomično može poslužiti u objašnjenju ubrzanog porasta incidencije

posljednjih godina. U Hrvatskoj je rak prostate na trećemu mjestu po pojavnosti i mortalitetu, iza raka bronha, traheje i pluća te kolorektalnoga karcinoma (slika 1) (1). Prema podacima Registra za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo, 2002. godine zabilježeno je 1.218 oboljelih i 488 umrlih od ove vrste raka. Od 1968. do 2002. godine broj novih bolesnika i broj umrlih muškaraca od raka prostate su u porastu (slika 2) (1). Stope incidencije rastu s dobi, a posebice nakon 60. do 70. godine života. Tako je rak prostate u muškaraca starijih od 80 godina najčešće sjelo raka. Posljednjih desetljeća pojavnost raka prostate u stalnom je porastu u mnogo zemalja u svijetu, a osobito u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (slika 3) (2). U zemljama u razvoju koje imaju nižu pojavnost raka prostate također se posljednjih godina opaža njezin porast. Danas se smatra da ovaj dramatičan trend porasta incidencije nije toliko posljedica značajnijih promjena različitih

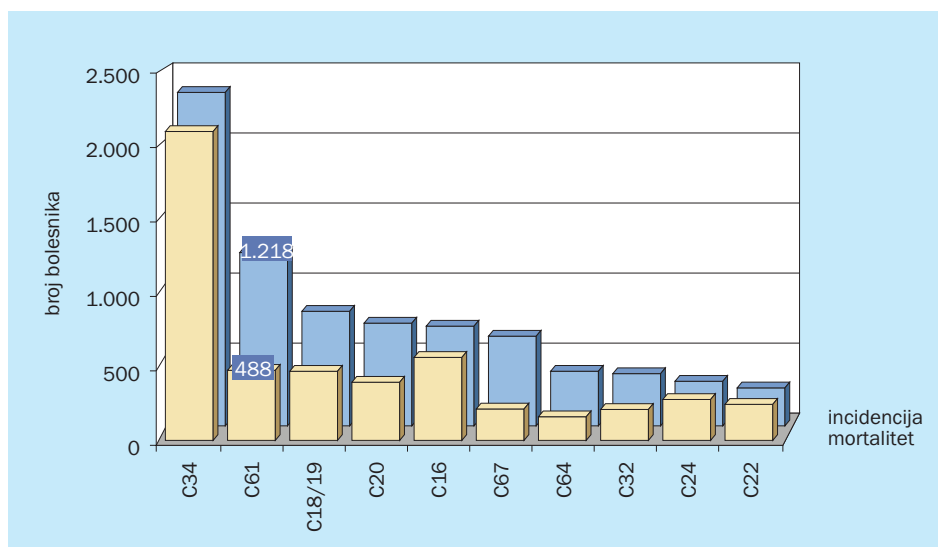
skupina uzročnih čimbenika, koliko je rezultat napretka u ranom otkrivanju raka prostate i uvođenja probira rizične populacije. Za smrtnost od raka prostate u svijetu karakteristična je znatna regionalna varijabilnost. Danas su najviše stope smrtnosti u Švicarskoj, Švedskoj i Norveškoj. Srednje visoke stope prisutne su u SAD-u, Velikoj Britaniji i Njemačkoj, dok su niže stope karakteristične za područje azijskih zemalja. Unatoč izraženim zemljopisnim varijacijama, trend povećanja smrtnosti od raka prostate prisutan je u cijelomu svijetu (3).

## Rizični čimbenici

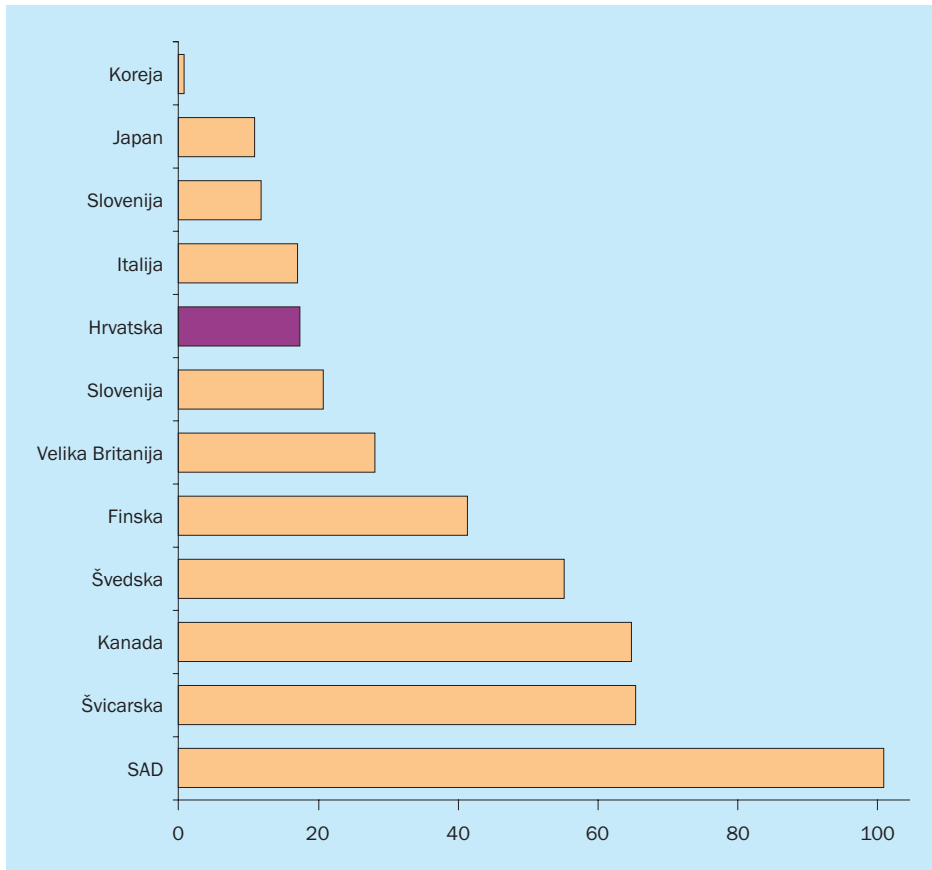
Vežano uz životne navike i stilove života, u našoj zemlji osim dobi, rase i obiteljske anamneze, alkohol je jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika koji pridonose porastu



Slika 1. Udio najčešćih sijela raka u Hrvatskoj u 2002. godini



Slika 2. Incidencija i mortalitet najčešćih sijela raka u Hrvatskoj 2002. godine. Stupac 2 prikazuje vrijednosti za rak prostate.



Slika 3. Incidencija raka prostate u nekim zemljama svijeta

incidencije raka prostate. U ostale rizične čimbenike za nastanak raka prostate spadaju hormonski status, profesionalna izloženost, pušenje, tjelesna aktivnost, ostale bolesti, primjerice prostatitis, spolno ponašanje, kontracepcijska vazektomija te, danas najistraživaniji rizični čimbenik, prehrana. Pretpostavlja se kako prehrana s mnogo povrća djeluje protektivno, dok redovit veliki unos masti povećava rizik za 1,6 do 1,9 % (4). Pojava genskoga profiliranja raka prostate te, danas sve naprednije, otkrivanje gena i proteina koji sudjeluju u inicijaciji i daljnjoj progresiji bolesti – u budućnosti će dati dodatne informacije u razjašnjavanju bitnih genetičkih čimbenika rizika.

## Rano otkrivanje i sprječavanje raka prostate

Rak prostate po ponašanju predstavlja najvarijabilniji zloćudni tumor koji se javlja u tri različita klinička entiteta: simptomatski, okultni i latentni oblik. Posljednji oblik najčešće se otkriva kod zahvata pri liječenju benignih promjena i asimptomatskih bolesnika. Temeljem učestalosti okultnoga kliničkog entiteta – obdukcijuskog raka prostate pretpostavlja se da su čimbenici inicijacije karcinogeneze istovjetni, a prisutna je samo različitost u stopama pojave ili progresije bolesti. Tako su obdukcijske studije pokazale kako je pojava patohistološkog nalaza raka prostate

u muškaraca starijih od 50 godina konzistentna u većini populacija svijeta i iznosi 30-50%, dok se kod muškaraca starijih od 75 godina povećava i iznosi 50-70% (4). Pojava klinički značajnog raka prostate je samo za 1% veća u odnosu na nalaz očekivan na osnovi obdukcije. Iako biologija i prirodni tijek bolesti još uvijek nisu potpuno jasni, čini se kako postoji povezanost između volumena primarnoga tumora, lokalnog proširenja, progresije bolesti i preživljavanja.

U posljednjih nekoliko desetljeća mortalitet od raka prostate u svijetu i u nas je u opadanju. Istraživači se ne slažu potpuno o razlozima poboljšanja situacije, koliko ovome pridonosi primarna prevencija, koliko rano otkrivanje bolesti (uz digitorektalni pregled, uvođenje PSA testa), a koliko uspješnije metode liječenja (4). Primarna prevencija raka prostate obuhvaća tri razine djelovanja: fizičku aktivnost, prehranu i određene lijekove. Dokazano je kako redovita tjelesna aktivnost, smanjen unos masti, pojedine tvari iz rajčice i soje te vitamini D, E i selen imaju povoljan preventivski učinak. U grupu lijekova, iskoristivih u kemoprevenciji, spadaju finasterid (Mostrafin®, PLIVA), retinoidi i statini. Tako finasterid smanjuje incidenciju raka prostate za 24,8%.

Dosadašnja istraživanja ne daju dovoljno dokaza da bi se do sada poznatim metodama probira mogli postići značajni rezultati u smanjivanju smrtnosti od raka prostate jer većina primjenjivanih testova i dalje imaju nedovoljnu senzitivnost i specifičnost.

Tako se danas kao metoda probira za rano otkrivanje raka prostate, osim digitorektalnoga pregleda i transrektalnog ultrazvuka, koristi utvrđivanje razine prostata-specifičnog antigena (PSA). Ovo je protein koji je specifičan za tumorsko, ali i normalno tkivo prostate, tako da mnoge benigne bolesti poput hiperplazije mogu izazvati promjene u njegovoj koncentraciji. Ipak, istraživanja su pokazala kako je u bolesnika koji boluju od raka prostate koncentracija PSA u serumu znatno veća nego u onih koji boluju od benigne hiperplazije prostate. Osim ukupnog PSA, danas je moguće odrediti i vrijednost slobodnog PSA (fPSA), odnosno omjer slobodnoga prema ukupnom PSA. No kao standardna metoda danas i dalje ostaje određivanje razine PSA.

U Prijedlogu nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka koji su pripremili Ministarstvo zdravstva RH i HOD-HLZ (Hrvatsko onkološko društvo – Hrvatskoga liječničkog zbora), preporučuje se provođenje ranog otkrivanja u osoba s povećanim rizikom i u osoba starijih od 50 godina koje same zatraže pregled (5). Zbog činjenice da je pozitivna obiteljska anamneza jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika, rano otkrivanje treba provoditi sistematski u muškaraca u dobi 40 godina i starijih u slučaju da je u njihovih krvnih srodnika (otac, djed, braća) od raka prostate bolovala ili boluje barem jedna osoba. Također, program probira trebao bi se provoditi sistematski i na području cijele države u muškaraca u dobi od 50 godina i starijih sa simptomima prostatizma te u muškaraca u dobi od 50 godina i starijih bez simptoma, a koji zatraže pregled za rano otkrivanje raka prostate. Probir uključuje određivanje PSA, fPSA i digitorektalni pregled, a kod urednih vrijednosti testa, pregled za probir ponavljao bi se jednom godišnje (5).

## Suvremeni postupci u liječenju raka prostate

U liječenju raka prostate primjenjuju se kirurgija, zračenje, hormonska i citostatska terapija. Vrlo često se združeno primjenjuju navedeni terapijski postupci.

### Kirurgija

Konzervativni ili promatraj – čekaj način liječenja lokaliziranoga karcinoma prostate je oblik liječenja koji se primjenjivao kod muškaraca s očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina. Noviji podaci o liječenju ove skupine bolesnika podupiru definitivnu terapiju koja uključuje radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (6). Radikalna prostatektomija jest metoda izbora kod muškaraca u kojih je vjerojatno izlječenje i koji će dugo živjeti. Danas su u primjeni dva kirurška pristupa kod radikalne prostatektomije: retropubični i perinealni. S modifikacijom kirurške tehnike koja je omogućila beskrvno polje, bolji anatomske pristup i čuvanje neurovaskularnog snopa, retropubična radikalna prostatektomija postaje metodom izbora u kirurškom liječenju raka prostate (7). Danas je radikalna prostatektomija alternativni postupak liječenja u odnosu na radioterapiju u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate s petogodišnjim i desetogodišnjim preživljenjem od 96%,

odnosno 93%. Međutim valja naglasiti kako je ovaj oblik liječenja povezan s određenom razinom komplikacija, kao što su zakašnjelo krvarenje, urinska inkontinencija i impotencija. Drugi pristup je perinealni koji je udružen s manjim morbiditetom te posljedično kraćom hospitalizacijom, ali i predhodnom limfadenektomijom. U slučaju pozitivnog nalaza ne pristupa se radikalnoj prostatektomiji. Danas je ovaj pristup rezerviran za bolesnike s malim, nepalpabilnim tumorom prostate koji se otkriva s porastom PSA (7). U novije vrijeme sve češće se primjenjuje laparoscopska prostatektomija.

### Radioterapija

U bolesnika s rakom prostate, radioterapija, tj. upotreba ionizirajućeg zračenja u liječenju, rabi se kao primarni oblik liječenja, kao dodatni oblik liječenja nakon prostatektomije te kao palijativni oblik liječenja.

Zračenje raka prostate najčešće se provodi fotonskim snopovima, a izvor zračenja udaljen je od tkiva (teleradioterapija, *external-beam radiotherapy*) ili u neposrednom kontaktu s tumorom (brahiterapija, *brachitherapy*) (8). Prevladavajući oblik liječenja danas je teleradioterapija, dok većina autora smatra da brahiterapiju još uvijek valja ograničiti na klinička istraživanja. Cilj radioterapije jest aplicirati željenu dozu zračenja na ciljni volumen, a da se pritome maksimalno poštedi okolno zdravo tkivo. Ovo se postiže razmještanjem fotonskih snopova u prostoru i njihovim križanjem, tako da se ciljni volumen može ozračiti i s desetak polja. Danas se, osim konvencionalne radioterapije, sve više primjenjuje trodimenzijska konformalna radioterapija. Ovaj oblik radioterapije kod raka prostate provodi se upotrebom četiri do sedam fotonskih snopova velikih energija koji zatvaraju različite kutove i mogu biti u različitim ravninama u svim trima prostornim dimenzijama. Fotonski snopovi oblikovani su da budu točno prilagođeni projekciji trodimenzionalnoga ciljnog volumena na ulaznu ravninu snopa, a njihov raspored određuje se na osnovi računalno rekonstruiranoga ciljnog volumena na snimkama dobivenim kompjutoriziranom tomografijom (CT). Na ovaj način trodimenzijska konformalna radioterapija omogućuje primjenu iste doze zračenja kao i konvencionalna radioterapija, uz veću poštedu okolnoga zdravog tkiva te mogućnost povišenja doze zračenja uz jednaku učestalost ranih i kasnih nuspojava kao pri teleradioterapiji.

### Radikalna radioterapija

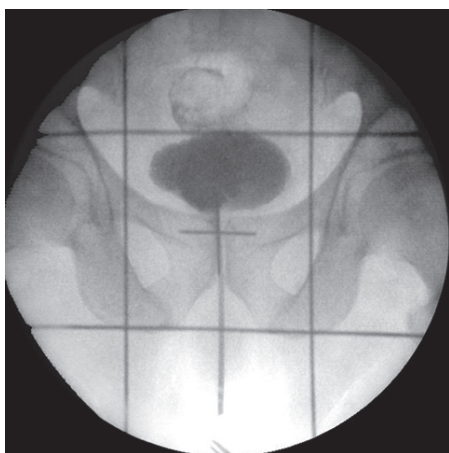
Radikalna radioterapija primjenjuje se u bolesnika s lokoregionalno ograničenom bolešću te uz radikalnu prostatektomiju predstavlja jedan od oblika kurativnoga liječenja bolesnika s rakom prostate. Posljednjih desetljeća zabilježen je značajan porast broja bolesnika liječenih radikalnom radioterapijom, posebice u dobne skupine starije od 70 godina. Za postavljanje indikacije za radikalnu radioterapiju neophodno je sagledavanje bolesnikova općeg stanja i osobitosti zloćudne bolesti. Prema Zagarsu i suradnicima, učinak radioterapije ovisan je o tri neovisna prognostička čimbenika: prijeterapijskim vrijednostima

prostata specifičnog antigena, stadiju bolesti i *Gleason scoreu*. *Gleason score* je kvantitativni sustav histološke gradacije tumora temeljen na primarnoj i sekundarnoj komponenti tumora (8). Tako *Gleasonov score* <4 označava slabo diferenciran tumor, 5-7 srednje diferenciran tumor, a 8-10 visoko diferenciran tumor. On je jedan od najznačajnijih prognostičkih čimbenika preživljenja, lokalne kontrole bolesti i pojavljivanja udaljenih metastaza.

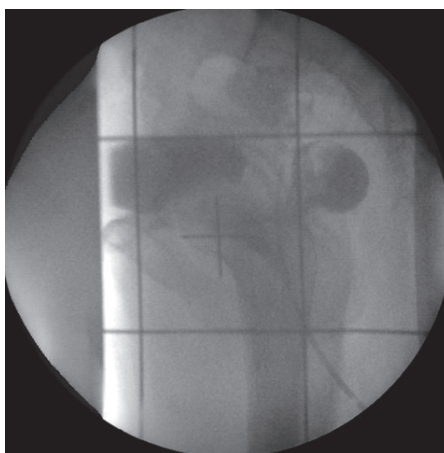
Radikalna radioterapija jest alternativni postupak liječenja u odnosu na prostatektomiju u bolesnika s T1N0M0 i T2N0M0, a postupak je izbora u bolesnika s T3N0M0 stadijem bolesti. Danas se kod konvencionalne radioterapije najčešće rabi tehnika četiri fotonska snopa energije više od 10 MeV, koji su ukriženi pod pravim kutovima (box tehnika) (slike 4-6). Obično se aplicira 66-70 Gy na T1/T2 i 70-72 Gy

na T3 tumor prostate. Primjenom konformalne radioterapije smanjuju se nuspojave, a povećava učinkovitost radi mogućnosti apliciranja većih doza. Tako Pollack i suradnici navode statistički bolju kontrolu bolesti u bolesnika s vrijednošću PSA <10 ng/ml, koji su primili 78 Gy konformalnom tehnikom zračenja, u usporedbi s bolesnicima koji su konvencionalnom tehnikom primili 70 Gy (9). Suvremeno konformalno zračenje dozama 72 Gy ili većim, jednako je učinkovito kao radikalna prostatektomija u liječenju bolesnika s lokaliziranim rakom prostate.

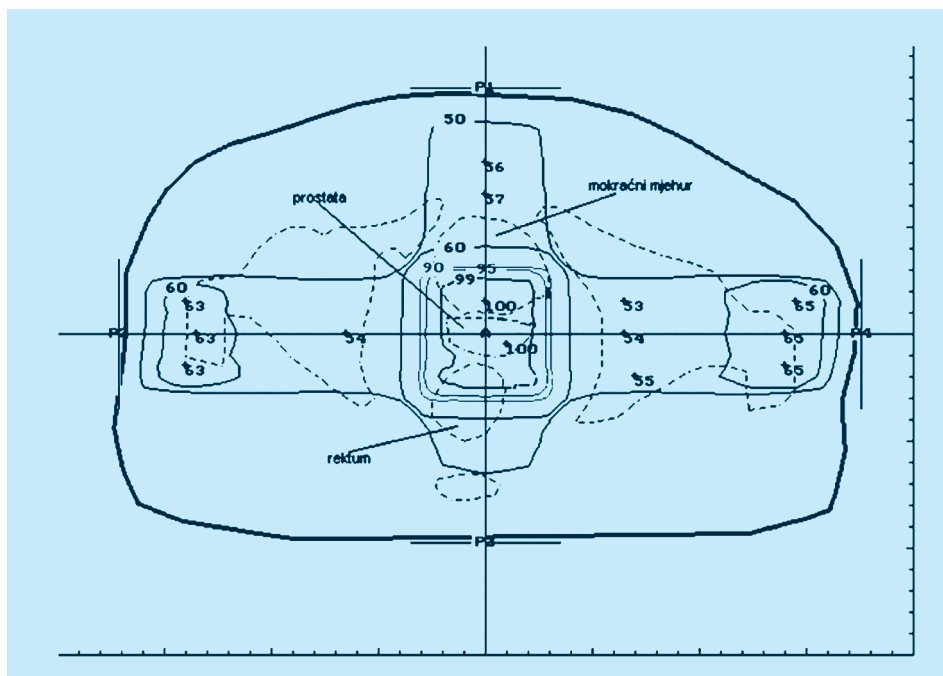
U nekih radikalno prostatektomiranih bolesnika potrebno je dodatno zračenje kako bi se što potpunije uništio tumor. Danas se primjenjuju dvije vrste postoperacijske radioterapije: adjuvantna i *salvage* radioterapija.



Slika 4. Zapis dijaskopije pri simulaciji prednjeg polja na prostatu



Slika 5. Zapis dijaskopije pri simulaciji postraničnog polja na prostatu



Slika 6. Prikaz raspodjele izodoznih krivulja pri zračenju prostate s ukrštenim snopovima iz 15 MV linearnog akceleratora

**Adjuvantna radioterapija** provodi se unutar 3 mjeseca nakon prostatektomije u bolesnika u kojih postoji veća vjerojatnost rezidualne bolesti. U ovih bolesnika nemamo kliničkih ili biokemijskih dokaza za postojanje rezidualne bolesti, ali relevantni prognostički pokazatelji upućuju na velik rizik relapsa. Adjuvantna radioterapija indicirana je u onih bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom, prodorom tumora kroz kapsulu prostate, a u kojih je dobro opće zdravstveno stanje i Gleason score manji od 8. Najčešće se rabi box dozom od 60-64 Gy (10).

**Salvage radioterapija** provodi se u bolesnika s rezidualnim ili lokalno recidivirajućim rakom prostate 3 ili više mjeseci nakon prostatektomije. Indicirana je u prostatektomiranih bolesnika u kojih je biopsijom potvrđena lokalna rezidualna ili recidivirajuća bolest ili su vrijednosti PSA veće od 0,3-0,5 ng/ml, a manje od 3 ng/ml; ukoliko je Gleason score manji od 8 i bez infiltracije sjemenskih mjehurića ili zahvaćenosti limfnih čvorova pri kirurškom liječenju te ako nema dokaza za diseminaciju bolesti. Kao i kod adjuvantne radioterapije primjenjuje se box tehnika i doza od 64 do 68 Gy (10).

**Palijativna radioterapija** je oblik liječenja kojim privremeno suzbijamo bolesnikove tegobe, a ne liječimo uzrok. Indicirana je kod lokalno uznapredovaloga raka prostate ili udaljenih metastaza. Najčešća indikacija za palijativnu iradijaciju jesu bolne metastaze u kostima.

## Sistemska terapija

### Hormonska terapija

Četrdesetih godina prošloga stoljeća hormonska terapija postaje osnovni modalitet u liječenju inoperabilnog raka prostate. Tada Huggins i Hodges dokazuju da nakon obostrane orhidektomije ili davanja estrogena dolazi do smanjenja tumorske mase te ovim otkrićem potvrđuju hipotezu o androgenoj ovisnosti raka prostate (11). Ubrzo je uočeno da se ablacijom androgena postiže samo privremena kontrola bolesti te da s vremenom dolazi do progresije bolesti zbog proliferacije klonova tumorskih stanica otpornih na njihov učinak.

Danas se hormonska terapija primjenjuje u lokalno uznapredovalom (T3a/b ili T4N0 ili N1M0) i diseminiranom stadiju (TxNxM1) bolesti. Kod lokalno uznapredovale bolesti osnovna je terapija u bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima i kod T4 stadija tumora prostate, dok se u bolesnika s T3 stadijem bolesti primjenjuje kao osnovna terapija ili dodatak radioterapijskomu ili kirurškom liječenju. Također, nasuprot stavovima o hormonskoj terapiji u prošlosti, danas se nakon postavljanja indikacije i utvrđivanja stadija bolesti odmah pristupa aktivnomu liječenju bolesnika prije pojave simptoma (12).

Sve do osamdesetih godina prošloga stoljeća obostrana orhidektomija ili terapija estrogenima bili su osnovni terapijski modaliteti u liječenju uznapredovaloga raka prostate s postizanjem zadovoljavajućeg odgovora u 70-80% bolesnika. Pojavom LH-RH agonista dolazi do istiskivanja obostrane orhidektomije te osobito estrogena zbog njihove toksičnosti. Pojava antiandrogena flutamida (Prostaprid®, PLIVA), bikalutamida, nilutamida te njihova prim-

jena u kombinaciji s LH-RH agonistima kojom se u pravilu postiže potpuna androgena blokada, postala je prvi izbor hormonske terapije raka prostate (13). U prošlosti je obostranoj orhidektomiji davana prednost u odnosu na medikamentoznu terapiju (estrogeni) zbog manjega broja nuspojava, osobito kod bolesnika s kardiovaskularnom bolešću. Najvažniji nedostatak ovog oblika liječenja jest ireverzibilnost te se tako danas radi uspješne medikamentozne terapije LH-RH agonistima obostrano orhidektomija sve manje primjenjuje. Danas se bilateralna orhidektomija izvodi u bolesnika s prijetjećom kompresijom kraljezničke moždine, kod uremije zbog obostrane opstrukcije uretera ili kod nemogućnosti primanja medikamentoznog oblika liječenja (12).

Osnovni mehanizam djelovanja estrogena svodi se na negativnu povratnu spregu, tj. blokiranje izlučivanja LH-RH u hipotalamusu s posljedičnom inhibicijom izlučivanja luteinizirajućeg hormona (LH). Različite studije pokazale su da, u usporedbi s bilateralnom orhidektomijom, ne postoji značajnija razlika u vremenu pojave progresije bolesti, ali je u skupini bolesnika liječenih estrogenom znatno veći udio onih s kardiovaskularnim komplikacijama (12). Danas je diethylstilbestrol (DES) najčešće primjenjivan i najbolje ispitan estrogen koji se primjenjuje u liječenju raka prostate. Ovo je sintetički nesteroidan pripravak s estrogenom aktivnošću. Tijekom godina u pojedinim studijama uspoređivane su različite doze s ciljem određivanja doze koja bi pokazivala dostatnu supresiju testosterona, a ne bi izazivala opasne kardiovaskularne nuspojave. Pokazalo se kako je doza od 3mg DES-a na dan najprimjerenija (14). Diethylstilbestrol difosfat koji također spada u skupinu estrogena jest lijek koji se može primjenjivati intravenski i peroralno, a u nekim zemljama standardan je oblik estrogene terapije.

LH-RH agonisti jesu sintetički spojevi čija je biokemijska struktura slična hormonima koji oslobađaju LH-RH, a njihov je učinak oko stotinu puta jači. U prvih tjedan dana primjene potiču izlučivanje gonadotropina i posljedično testosterona, nakon čega dolazi do gotovo potpunoga prestanka izlučivanja LH i testosterona; nastupa selektivna medikamentozna hipofizektomija. Danas najčešće primjenjivani LH-RH analozi jesu goserelin, buserelin, leuproid i triptorelin. Dugotrajna adjuvantna hormonska terapija LH-RH agonistima, nakon konvencionalne radioterapije, indicirana je u svih bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima jer poboljšava dugogodišnje ukupno preživljenje za više od 15%.

Nuspojave kod primjene ovih lijekova jesu pojačavanje bolova u kostima, pogoršanje uropstrukcije ili nastanak spinalne lezije. Upravo zbog toga, LH-RH agonisti kombiniraju se s ciproteron acetatom ili flutamidom tjedan dana prije i sljedećih mjesec dana uz LH-RH agoniste.

### Antiandrogeni

Ova skupina lijekova djeluje tako da inhibira vezanje androgena na receptor i/ili inhibicijom translokacije aktiviranoga kompleksa androgen/receptora u jezgri. Zbog kratkoga terapijskog odgovora, daje se jedino u kombinaciji s drugim modalitetima liječenja (LH-RH agonisti, orhidektomija), a

još se primjenjuje i kao druga linija u bolesnika koji su postali rezistentni na primarnu terapiju.

### Nesteroidni antiandrogeni

U ovu skupinu spadaju flutamid (Prostandril<sup>®</sup>, PLIVA), nilutamid i bicalutamid. Ovi lijekovi pokazali su svoju učinkovitost u potpunoj androgenoj blokadi i sprječavanju pogoršanja bolesti koje nastaje na početku liječenja LH-RH agonistima kao posljedica prolaznog povećanja razine testosterona. Najčešće popratne pojave jesu ginekomastija i probavne smetnje.

### Potpuna androgena blokada (PAB)

Osnovna hipoteza ovog pristupa temelji se na ideji da su u početku sve stanice raka prostate osjetljive na manjak androgena u različitim stupnju. Nakon hormonske monoterapije dolazi do nestanka androgena koji nastaju u testisu s posljedičnim odumiranjem stanica koje su visoko ili srednje ovisne o hormonima. Međutim, u prostati dolazi do pretvorbe androgena nadbubrežne žljezde u dovoljnu količinu aktivne komponente koja stimulira tumorske stanice s niskim stupnjem androgene aktivnosti. Upravo se ove stanice mutacijom pretvaraju u androgen neovisne stanice. Zato se i koristi kombinirana terapija, primjerice bilateralna orhidektomija i antiandrogen (flutamid, nilutamid, bicalutamid) ili LH-RH agonisti i antiandrogen. Nakon nastanka ove hipoteze dolazi do objavljivanja cijeloga niza studija i metaanaliza koje uspoređuju monoterapijski i kombinirani terapijski pristup. Tako je u studiji koju je provodio EORCT (European Organization for Research in Cancer Therapy) na 297 bolesnika uspoređivan učinak obostrane orhidektomije s kombinacijom goserelina i flutamida. Dokazana je statistički značajna razlika u vremenu do progresije bolesti i u preživljenju (34,4 mjeseca prema 27,1 mjeseci) u korist terapijske kombinacije goserelina i flutamida (15).

Benett i suradnici metaanalizom brojnih studija pokazuju za 10% bolje preživljenje u bolesnika koji su liječeni združenom primjenom goserelina i flutamida (16). Također je metaanaliza koja je obuhvatila 27 randomiziranih studija s 8.275 bolesnika pokazala statistički značajno bolje 5-godišnje preživljenje nakon primjene potpune androgene blokade (17).

### Kemoterapija

Sedamdesetih godina započinju prva sustavna ispitivanja učinka monokemoterapije u bolesnika s metastaskim oblikom raka prostate. Najučinkovitiji su se pokazali 5-fluorouracil, metotreksat i ciklofosamid. Nakon toga primjenjuju se brojni protokoli, primjerice estramustin + vinblastin, estramustin + paklitaksel, doksorubicin + mitomicin C + 5-fluorouracil bez značajnijega objektivnog odgovora. Prvi zadovoljavajući rezultati pojavljuju se primjenom alternirajućih tjednih shema kao što su doksorubicin + ketokonazol i estramustin + vinblastin.

Uvođenjem docetaksela dolazi do djelomičnoga napretka u liječenju bolesnika s hormonski refrakternim metastaskim karcinomom prostate. Jedna od studija koja je pokazala učinak docetaksela u poboljšanju preživljenja jest SWOG 9916 (Southwest Oncology Group) (18). U istoj je uspoređivan učinak docetaksela i estramustina prema kombinaciji mitoksantrona i prednizona. Unatoč produženju preživljenja od 18 prema 15 mjeseci, ovaj kemoterapijski agens nije još standardni oblik liječenja te još ostaje precizno utvrditi doprinos estramustina ovom protokolu. Pokazalo se da kombinacija mitoksantrona i prednizona ima dobar učinak u liječenju bolesnika s izrazito bolnim koštanim metastazama; međutim njezin doprinos kao druge linije liječenja nakon docetaksela također nije ustanovljen (19).

## Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 19, Zagreb 2002.
2. PARKIN DM, WHELAN SL, FERLEY J, RAYMOND L, YOUNG J. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Lyon: IARC Scientific Publication No. 143, 1997.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society, 1996.
4. STRNAD M, ZNAOR A. Epidemiologija raka prostate. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M ur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska knjiga 2002; 9-20.
5. Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka, 2005. (u tisku)
6. BECK JR, KATTAN MW, MILES BJ. A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer. J Urol 1994; 152(5 Pt 2):1894-9.
7. GILJA I. Radikalna prostatektomija. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M ur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska knjiga 2002; 95-108.
8. ŠAMIJA M, SOLARIĆ M. Radikalna radioterapija. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M ur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska knjiga 2002; 113-38.
9. POLLACK A, ZAGARS GK, STARKSCHALL G. i sur. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson Phase III Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-105.
10. SOLARIĆ M, ŠAMIJA M. Poslijeoperacijska radioterapija. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M ur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada, 2002:148-54.
11. HUGGINS C, HODGES CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol 2002; 168(1):9-12.
12. GRGIĆ M. Sistemna terapija. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M ur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada, 2002:161-74.
13. KOZLOWSKI JM, ELLIS WJ, GRAYHACK JT. Advanced prostatic carcinoma. Early versus late endocrine therapy. Urol Clin North Am. 1991 Feb;18(1):15-24.
14. GLASHAN RW, ROBINSON MRG. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. Br J Urol 1981 Dec;53(6):624-7.
15. EISENBERGER MA, WALSH PC. Early androgen deprivation for prostate cancer? N Engl J Med. 1999 Dec 9;341(24):1837-8.
16. BENNETT CL, TOSTESON TD, SCHMITT B. i sur. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. Prostate Cancer Prostatic Dis 1999 Jan;2(1):4-8.
17. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000; 29;355:1491-8.
18. PETRYLAK DP, TANGEN CM, HUSSAIN MH. i sur Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513-20.
19. TANNOCK IF, de WIT R, BERRY WR. i sur. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.