

Zašto je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor?

prof. dr. sc. Mirko Šamija

Klinika za tumore, Zagreb

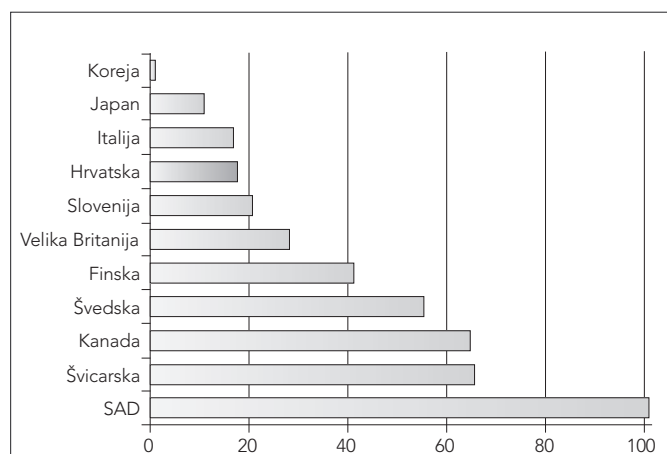
Rak prostate jedan je od najviše istraživanih zloćudnih tumora. Rezultat tih kliničkih i temeljno-znanstvenih istraživanja je napredak u dijagnostici i liječenju. Taj napredak bi zasigurno mogao i morao biti veći. Još uvijek je mnogo razloga zbog kojih je rak prostate u vrhu interesa svjetske onkologije. Prvi je zasigurno činjenica da se posljednjih godina opaža ubrzan porast pojavnosti i stope smrtnosti od raka prostate. Porast novooboljelih objašnjava se djelomice provođenjem programa ranog otkrivanja i produljenja prosječnog vijeka muškaraca, dok porast stopa smrtnosti upućuje na djelovanje drugih čimbenika. Podjednako važan razlog brojnih kliničkih i eksperimentalnih istraživanja jest specifična biologija tumora. Rijetko zloćudni tumori istog porijekla i histološke građe imaju tako velik raspon stupnjeva zloćudnosti, često nepredvidljivo i ćudljivo ponašanje i odgovor na liječenje kao što ima rak prostate. Stoga je uvriježeno mišljenje da je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor

Rak prostate je u svijetu četvrti zloćudni tumor po učestalosti u muškaraca, iza raka pluća, želuca i debelog crijeva, dok se u razvijenim zemljama nalazi na drugome mjestu. U Kanadi i SAD-u, ako se ne računa rak kože, vodeće je sjelo raka (SLIKA 1). Ove godine se u svijetu očekuje oko 600.000 novooboljelih i oko 200.000 umrlih od raka prostate. U Hrvatskoj je 2002. godine rak prostate otkriven u 1218 muškaraca, a smrt uzrokovana rakom prostate utvrđena je u 488 bolesnika¹ (SLIKA 2).

Najvažniji čimbenici za pojavu raka prostate su dob, rasa i obiteljska predispozicija, dok manji utjecaj imaju drugi čimbenici, primjerice profesionalna ekspozicija, alkohol i pušenje, vazektomija, zračenje i spolno ponašanje. Čini se da prehrana zasićenim životinjskim mastima, crvenim mesom, mlijekom i mliječnim proizvodima povećava, a prehrana s mnogo povrća smanjuje rizik nastanka raka prostate.^{2,3} Upravo zbog još uvijek sa sigurnošću neutvrđenih čimbenika rizika mogućnosti primarne prevencije su vrlo male. Unatoč kontroverznom stavovima glede učinka sekundarne prevencije, čini se da rano otkrivanje ima svoje opravdanje, i to ponajprije u muškaraca s obiteljskom anamnezom i kroničnom upalom prostate.

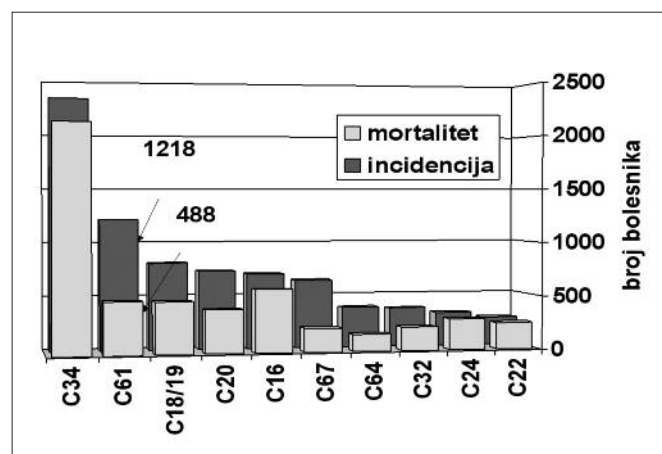
S kliničkog stajališta rak prostate očituje se kao simptomatski, okultni i latentni. Simptomatski ili klinički rak prostate jest i najbolje proučen kako s dijagnostičkog tako i s terapijskog stajališta. Simptomi se mogu očitovati radi lokalnog širenja tumora, ili radi udaljenih metastaza, najčešće u kostima. Okultni rak prostate se otkriva u bolesnika bez kliničkih simptoma, no koji imaju povišene vrijednosti PSA. U dijelu bolesnika se radi o indolentnom karcinomu, koji ne treba liječiti (PSA <10 uz Gleason zbroj 2-6 i nalaz tumora samo u jednom cilindru). Latentni rak prostate se otkriva slučajno, obično pri TUR-u prostate radi benigne hiperplazije prostate (T1a, T1b). Ovaj oblik raka prostate obično nije klinički značajan. Važno je istaknuti da se u registru za incidenciju raka prijavljuju sva tri spomenuta entiteta.⁴ Svakako je potrebno naglasiti da je u novije vrijeme postignut napredak u dijagnostici i terapiji svih stadija bolesti. To se posebno odnosi na veće mogućnosti radikalne radioterapije uvođenjem konformalne i IMRT (*intensive modulated radiotherapy*), laparoskopske prostatektomije, novijih citostatika i hormonskih lijekova.

Slika 1. Incidencija raka prostate u svijetu.



Izvor: Šamija M. i sur. Rak prostate, Medicinska naklada, 2002.

Slika 2. Incidencija i mortalitet od raka prostate u RH u 2002. god.



Izvor: Bilten br. 27. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2004.

Jesu li prevencija i rano otkrivanje raka prostate opravdani?

Broj umrlih od raka prostate nije jednak u svim dijelovima svijeta. Najviše su stope smrtnosti u Švedskoj, Švicarskoj i Norveškoj, srednje u SAD-u, Kanadi, Velikoj Britaniji i Njemačkoj, a niže su stope u azijskim zemljama (SLIKA 3-5). Daleko su veće stope pojavnosti raka prostate u cijelom svijetu, a osobito u SAD-u.^{5,6} Nema sumnje da je to dobrim dijelom posljedica uvođenja programa ranog otkrivanja, ali i prepoznavanja drugih rizičnih čimbenika. U Hrvatskoj je rak prostate na trećemu mjestu po pojavnosti i smrtnosti, iza raka pluća i debelog crijeva.¹ (SLIKA 6.)

Zanimljivi su rezultati brojnih obdukcijских studija, koje su pokazale da je pojava patohistološkog nalaza raka prostate u muškaraca starijih od 50 godina konzistentna u svim dijelovima svijeta i da iznosi 30 do 50%, dok je u muškaraca starijih od 75 godina od 50 do 70%.^{7,8} Tako visok postotak "obdukcijskog" raka prostate uglavnom se odnosi na latentni i okultni oblik. Temeljem toga može se pretpostaviti da su čimbenici inicijacije karcinogeneze istovjetni, a različitost se očituje u stopama pojave ili progresije kliničke bolesti. Iako biologija i prirodni tijek još uvijek nisu potpuno jasni, čini se da postoji povezanost između volumena primarnog tumora, lokalnog proširenja, progresije bolesti i preživljenja. Pojava genetskog 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.

Primarna prevencija raka prostate nastoji ukloniti najčešće rizične čimbenike. Dobro je poznato da uz dob, rasu i obiteljsku sklonost na pojavnost raka prostate utječu alkohol, hormonski status, pušenje, manjak tjelesne aktivnosti, povećanje i upala prostate, spolno ponašanje, kontracepcijska vazektomija, i u novije vrijeme najviše istraživani rizični čimbenik prehrana. Tjelesna aktivnost, prehrana i određeni lijekovi predstavljaju osnovne razine primarne prevencije raka prostate. Dokazano je da redovita tjelesna aktivnost, smanjen unos masti, pojedine tvari iz rajčice i soje, te vitamin D, E i selen imaju povoljan preventivski učinak. U grupu lijekova, iskoristivih u kemoprevenciji, pripadaju finasterid, 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.⁹

Tako se danas kao metoda probira za rano otkrivanje raka prostate osim digitorektalnog pregleda i transrektalnog ultrazvuka koristi utvrđivanje razine prostata-specifičnog antigena (PSA). To je protein koji je specifičan za normalno tkivo prostate, ne samo za tumorsko, te tako mnoge benigne bolesti poput hiperplazije mogu

izazvati promjene u njegovoj koncentraciji. Istraživanja su pokazala da je u bolesnika koji boluju od raka prostate koncentracija PSA u serumu znatno veća nego u onih koji boluju od benigne hiperplazije prostate.¹⁰ Osim ukupnog PSA, danas je moguće odrediti i vrijednost slobodnog PSA (fPSA), odnosno omjer slobodnog prema ukupnom PSA. No kao standardna metoda u dijagnostici i praćenju bolesnika danas i dalje ostaje određivanje razine PSA, iako je sve više autora koji problematiziraju njezinu korisnost.

U Prijedlogu nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka koji su pripremili Ministarstvo zdravstva RH i Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a preporučuje se provođenje ranog otkrivanja raka prostate u osoba s povećanim rizikom i u osoba starijih od 50 godina koje same zatraže pregled.¹¹ Zbog činjenice da je pozitivna obiteljska anamneza jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika, rano otkrivanje treba provoditi sistematski u muškaraca u dobi od 40 godina i starijih u slučaju da je kod njihovih krvnih srodnika (otac, djed, braća) od raka prostate bolovala ili boluje bar jedna osoba.⁹ Također, program probira trebao bi se provoditi sistematski i na području cijele države kod muškaraca u dobi od 50 godina i starijih sa simptomima prostatizma, te kod 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.¹¹ Iako još uvijek nema dovoljno znanstveno utemeljenih pokazatelja, mnogi autori preporučuju i primarnu prevenciju i probir kao oružje u smanjivanju pojavnosti i smrtnosti od raka prostate.

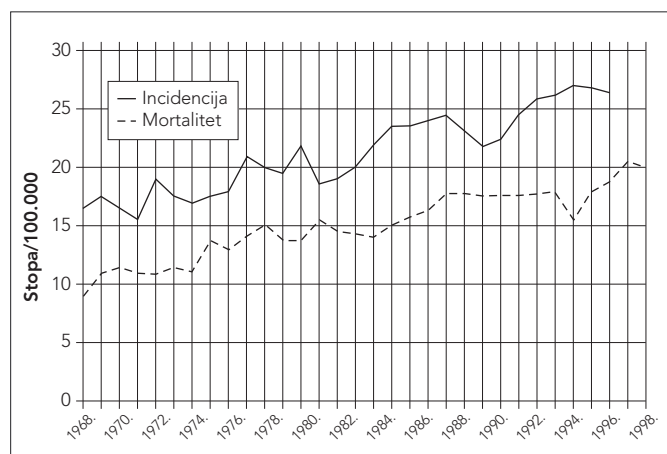
Je li određivanje PSA u serumu još uvijek korisno?

Danas je to pitanje sve više aktualno, osobito u krugovima liječnika specijalista koji se bave prevencijom, ranom dijagnostikom, liječenjem i praćenjem bolesnika s rakom prostate. To je osobito značajno u svjetlu činjenice da je od 1979. godine, kada je uveden u kliničku praksu, PSA test smatran jednim od najboljih parametara u biokemijskom probiru i praćenju bolesnika, te je uveo gotovo revoluciju u taj segment onkologije.¹² Izvorna je korist od PSA testiranja proizlazila iz dobre korelacije visokog rezultata i otkrića velikih tumora koji su i najsmrtonosniji.¹³

U današnje vrijeme, ponajviše radi rasprostranjenosti PSA probira, provodi se biopsija i kod nižih rezultata vrijednosti PSA u serumu. Posljedično se otkrivaju u sve većoj mjeri mali karcinomi koji ne zahtijevaju nužno agresivno liječenje koje može imati nuspojave, primjerice inkontinenciju, impotenciju, poremećaj crijevne funkcije.

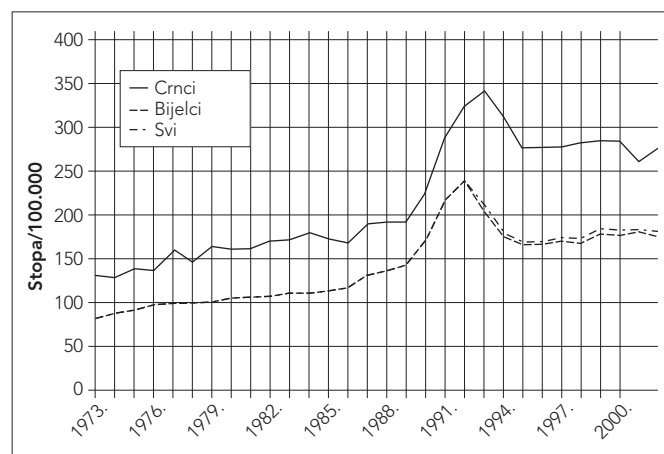
U vrijeme početaka primjene PSA test pokazivao je 40-60% povezanost s velikim karcinomima, a danas iskustva pokazuju da je

Slika 3. Incidencija i mortalitet od raka prostate od 1968. do 1999. god.



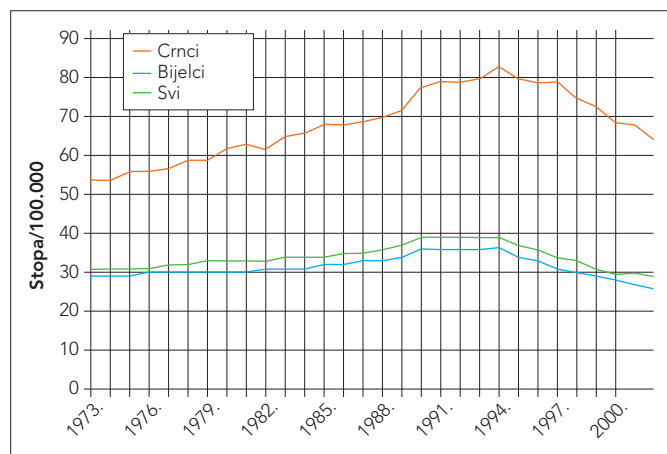
Izvor: Izvor: Šamija M. i sur. Rak prostate, Medicinska naklada. 2002.

Slika 4. Incidencija raka prostate u SAD-u od 1973. do 2000. godine.

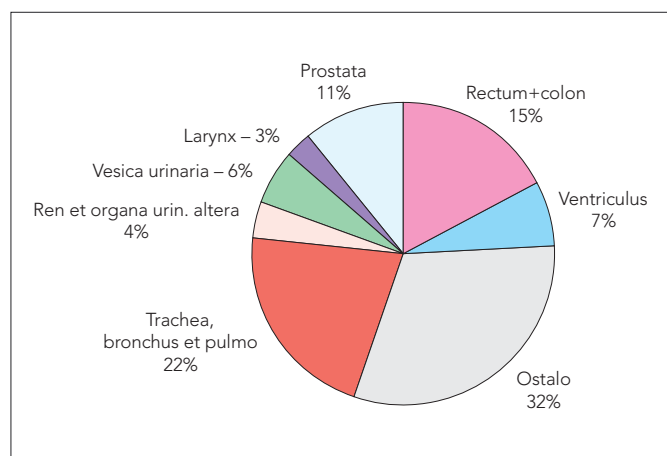


Izvor: <http://seer.cancer.gov>

Slika 5. Mortalitet raka prostate u SAD-u od 1973. do 2000. godine.

Izvor: Izvor: <http://seer.cancer.gov>

Slika 6. Najčešća sijekla raka u Hrvatskoj u 2002. godini.



Izvor: Bilten br. 27. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2004.

unatrag 5 godina ta povezanost pala na svega 2%.¹³ Ukupno gledano, PSA probir dovodi do provođenja biopsija i kod nižih vrijednosti, a pozitivni rezultati biopsija pak do radikalnih terapijskih postupaka kada oni zapravo i nisu potrebni, već je dovoljno samo praćenje. No, kako to objasniti bolesniku kojemu je izvršena biopsija, dobiven pozitivan nalaz i spomenuta je riječ rak. Takvi su bolesnici gotovo u pravilu skloniji radikalnoj terapiji, ne razumijevajući rizike nuspojava. Ovdje se svakako postavlja pitanje potrebe edukacije bolesnika o prednostima nadzora pred agresivnim liječenjem.

Obdukcijски nalazi pokazuju da oko 8% muškaraca u 20-im godinama ima rak prostate, a taj postotak raste do 70% u njihovim 70-im godinama.^{7,8} Drugim riječima, svaki muškarac će jednom dobiti taj karcinom, samo ako živi dovoljno dugo.

Mnogi bolesnici imaju koristi od ranog otkrića raka prostate, no radi velike biološke varijabilnosti ovog tumora liječnicima je veliki problem odrediti koji bolesnici imaju agresivan karcinom, a koji spororastući, biološki gotovo benigni tumor. Ono u čemu se danas slažu praktički svi liječnici, i kliničari i istraživači, potreba je otkrića boljeg sredstva probira za razlikovanje agresivnih, brzorastućih karcinoma od onih koji sporo rastu i koji možda tijekom bolesnikovog života neće postati klinički značajni. To znači da bi trebalo pronaći novi, puno specifičniji marker od PSA, koji će s velikom sigurnošću prepoznati kliničko ponašanje raka prostate u svakog bolesnika.

Što možemo zaključiti?

Danas je kod nas i u svijetu rak prostate među vodećim zloćudnim tumorima po pojavnosti i smrtnosti. Dijagnostika i terapija raka prostate sve su uspješniji. Najčešći rizični čimbenici za rak prostate su rasa, dob i obiteljska sklonost. Iako još uvijek nema puno znanstvenih pokazatelja opravdanosti primarne prevencije i ranog otkrivanja raka prostate, u praksi se i dalje provodi probir mjerenjem PSA u serumu. Klinički se rak prostate očituje u tri oblika – kao simptomatski, okultni i latentni. Obdukcijски nalazi pokazuju da 8% muškaraca u dvadesetim godinama, a do 70% u sedamdesetim godinama imaju rak prostate. Nažalost, zadnja iskustva govore kako PSA gubi na važnosti u dijagnostici raka prostate. Uzevši sve to u obzir, možemo reći da je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor. **M**

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 19, Zagreb 2002.
2. Strnad M, Znaor A. Epidemiologija raka prostate. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M (ur.). Rak prostate. Zagreb: Medicinska knjiga; 2002; 9-20.
3. World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Resaerch. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC. American Institute for Cancer Resaerch, 1997: 310-23.
4. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov B. Incidence of Prostate Cancer Will Double by the year 2030: The Argument For. Eur Urol 1996; 29.
5. Parkin DM, Whelan SL, Ferley J, Raymond L, Young J (ur.). Cancer Incidence in Five Continens Vol. VII. Lyon: IARC Scientific Publication No. 143, 1997.
6. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society, 1996.
7. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954; 68:603.
8. Sakr WG, Haas GP, Cassin BF i sur. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate on young male patients. J Urol 1993; 350-79.
9. Drachenberger DE, Brawer MK. Screening for prostate cancer. U: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (ur.). Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Philadelphia: Lippincot 2000; 654-72.
10. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumour marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991; 857-907.
11. Šamija M, Strnad M, Ebling Z, Kovačić L, Znaor A (ur.). Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka, 2005. (u tisku).
12. Wang MC, Valenzuela LA i sur. Purification of human specific antigen. Onvest Urol 1979; 145-79.
13. Šamija M. Suvremeni postupci u sprječavanju, ranom otkrivanju i liječenju raka prostate. Medicus (u tisku).
14. Orešić V. Rana dijagnostika i screening. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M (ur.). Rak prostate. Zagreb: Medicinska knjiga; 2002; 80-9.