Epidemiologija raka prostate

prof. dr. sc. Marija Strnad
Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Rak prostate drugo je najčešće sijelo raka u muškaraca, od kojeg je u svijetu u 2002. godini dijagnosticirano oko 679 000 novih bolesnika. Na stopu incidencije, osim sve većeg udjela starije muške populacije, utjecaj ima dijagnosticiranje latentnih karcinoma, tako da u zemljama gdje se probir provodi incidencija može biti vrlo visoka. Prema procjenama prosječni godišnji porast dobno-standardiziranih stopa incidencije u svijetu iznosio je između 1985. i 2002. oko 1,1% godišnje. Do 2010. godine može se u svijetu očekivati oko 900 000 bolesnika godišnje. Rak prostate je u Hrvatskoj (ne računajući rak kože) u muškaraca treće najčešće sijelo raka. Od 1968. do 2003. godine broj novih bolesnika godišnje povećao se od 337 na 1 353, odnosno za 402%. I broj umrlih muškaraca zbog raka prostate je u porastu. U 1968. godini umrlo je zbog tog raka 197, a u 2004. godini 591 muškarac, što je povećanje od 300%. Perspektive za primarnu prevenciju raka prostate su slabe, ali su na raspolaganju metode za rano otkrivanje i probir

U razvijenim zemljama svijeta, koje imaju sve stariju populaciju, rak prostate postaje značajan zdravstveni problem. Brzi porast incidencije raka prostate posljednjih godina objašnjava se djelomice i uvođenjem programa za rano otkrivanje (uz digitorektalni pregled – prostata-specifični antigen (PSA) test, transrektalna ultrasonografija i magnetska rezonanca). Treba spomenuti da je učestao latentni karcinom prostate, pa se veliki broj nedijagnosticiranih slučajeva nađe postmortalno. Procjenjuje se da je broj muškaraca s latentnim rakom prostate veći nego broj muškaraca s klinički otkrivenom bolešću.

Razlike između populacija s visokim i onih s niskim rizikom su goleme. Međutim, studije obdukcijskog materijala su pokazale da je u većini populacija svijeta prevalencija raka prostate u muškaraca iznad 50. godine života dosta konzistentna – između 15 i 30%. Pretpostavlja se stoga da su čimbenici inicijacije karcinogeneze općenito slični, a postoji različitost u stopama promocije ili progresije bolesti.

Najznačajniji rizični čimbenici su dob, rasa i obiteljska anamneza. Ispitivani su mnogi čimbenici okoline, ali bez velikog uspjeha: spolno ponašanje, spolno prenosivi virusi, profesionalna ekspozicija, alkohol, pušenje, zračenje, vazektomija. Moguće je da prehrana s mnogo povrća djeluje zaštitno, a redovita konzumacija masnoća, zasićenih životinjskih masti, crvenog mesa, mlijeka i mliječnih proizvoda povećava rizik. Uloga genetskih čimbenika nije još razjašnjena i vjerojatno je povezana s određenim aspektima androgenog metabolizma. Prehrana, odnosno prekomjerna težina, pušenje i fizička aktivnost mogu modulirati endokrini sustav.[1]

Entitet raka prostate nije lako interpretirati; on se sastoji od tri različite komponente: klinički rak prostate (simptomatski slučajevi gdje je moguća klinička dijagnoza), okultni rak prostate (primarna lezija ostaje mala ili skrivena, ali se klinički manifestiraju metastaze) i latentni rak prostate (klinički neprepoznatljiv znakovima i simptomima). Potonji oblik najčešće je neočekivani nalaz pri transuretralnoj resekciji prostate zbog benigne hiperplazije prostate ili se otkrije probirom u asimptomatskih bolesnika. U registre za rak kojima se prati incidencija bolesti prijavljuju se sva tri entiteta.[2]

Epidemiologija raka prostate u Hrvatskoj

Rak prostate je u Hrvatskoj (ne računajući rak kože) četvrto najčešće sijelo raka kad se prikazuju podaci za oba spola zajedno, a u muškaraca treće najčešće sijelo. Broj novootkrivenih bolesnika je u 2003. godini 1353 godišnje (TABLICA 1), a stopa incidencije 63,3/100.000 muškaraca.

Inače je najčešće sijelo raka u muškaraca rak pluća, koji sudjeluje s 21% u ukupnoj incidenciji. Na drugom je mjestu rak debelog crijeva (ako se kolon i rektum zajedno prikazuju) s 14%, na trećem rak prostate s 13% i na četvrtom rak želuca sa 7%.

Tablica 1. Novi slučajevi invazivnog raka u Hrvatskoj 2003. godine

Muški – Primarno sijelo	Broj novih slučajeva	Postotak %	Stopa incidencije	Standardizirane stope (svjetsko pučanstvo)*	Kumulativne stope**
Sva sijela	10737	100	502.7	321.4	37.45
Trachea, bronchus et pulmo (prim.)	2236	21	104.7	64.9	8.43
Prostata	1353	13	63.3	37.5	4.35
Rectum, rectosigma et anus	752	7	35.2	21.6	2.58
Intestinum crassum excl. rectum	746	7	34.9	21.5	2.51
Ventriculus	731	7	34.2	21.2	2.36
Vesica urinaria	638	6	29.9	18.7	2.22
Ren et organa urin. altera	366	3	17.1	11.1	1.26
Larynx	355	3	16.6	10.8	1.33
Pancreas	315	3	14.7	9.5	1.05
Cerebrum	267	2	12.5	9.0	0.95
Ostalo	2978	28			

Stopa incidencije i standardizirana stopa odnose se na 100.000 muškaraca
* direktna metoda
** 0 – 74 godine

Od 1968. do 2003. godine broj novih bolesnika godišnje povećao se od 337 na 1353, odnosno za 402%. I broj umrlih muškaraca zbog raka prostate je u porastu. U 1968. godini umrlo je zbog tog raka 197, a u 2004. godini 591 muškarac, što je povećanje od 300%. Incidencija i mortalitet od raka prostate za opisana razdoblja prikazani su u TABLICI 2, a postupno povećanje od 1968. godine vidljivo je na SLICI 1 i 2.[3]

Stope incidencije raka prostate rastu s dobi, a posebice nakon 60-70 godine života. Rak prostate je u muškaraca starijih od 80 godina života najčešće sijelo raka.

Dobno standardizirane stope incidencije raka prostate na 100.000 iznose za svijet u cjelini 25,3, a za Hrvatsku 24,6, i u usporedbi s nekim zemljama svijeta su niske (TABLICA 3).

Epidemiologija raka prostate u svijetu

U 1980. godini je u svijetu bilo dijagnosticirano oko 235.000, a u 2002. godini 679.000 novih bolesnika s rakom prostate. Prema statistikama to je drugo najčešće sijelo raka u muškaraca (11,7% od svih, 19% u razvijenim i 5,3% u zemljama u razvoju). Prognoza je za taj rak relativno dobra. U mortalitetu ne pripada u najznačajnije uzroke smrti zbog raka. Ukupan broj umrlih s tom dijagnozom bio je u svijetu 2002. godine 221.000 (5,8% od svih smrti zbog raka u muškaraca). Tri četvrtine slučajeva je u dobi 65 i više godina. Na stopu incidencije ima utjecaj dijagnosticiranje latentnih karcinoma koji se otkriju probirom asiptomatskih pojedinaca, pa u zemljama gdje se probir provodi incidencija može biti vrlo visoka. Primjerice, stopa incidencije u SAD-u je 124,8/100.000, a rak prostate je najčešći rak u muškaraca. Incidencija je također visoka u sjevernoj i zapadnoj Europi te Australiji i Novom Zelandu. Smrtnost je uvjetovana preživljenjem, a preživljenje je značajno bolje u zemljama visokog rizika, ali na to ima utjecaj otkrivanje većeg broja latentnih oblika raka prilikom probira. U SAD-u je primjerice postotak preživljenja u razdoblju 1995-2000. godine iznosio 99%. Stoga je vjerojatno bolji pokazatelj rizika za invazivni rak prostate smrtnost u raznim populacijama. Stope mortaliteta su više u Karibima, južnoj i središnjoj Africi, sjevernoj i zapadnoj Europi, Australiji/Novom Zelandu te Sjevernoj i Južnoj Americi. Niske su u Aziji i sjevernoj Africi. Razlike između Kine i SAD-a su u smrtnosti od tog raka šesnaesterostruke struke, a učestalosti osamdeseterostruke.[4]

Neke od prikazanih razlika među zemljama mogu se objasniti razlikama u prijavljivanju uzroka smrti i medicinskoj skrbi, no veličina tih varijacija je prevelika da bi se mogla u potpunosti pripisati takvim artefaktima.

Do sredine 80-ih godina prošlog stoljeća incidencija (i mortalitet) od raka prostate u SAD-u postupeno su rasli, djelomice zbog stvarnog rasta, a djelomice zbog povećanja dijagnosticiranja latentnih, asimptomatskih slučajeva prilikom prostatektomije uslijed korištenja transuretralne resekcije prostate. Uvođenjem testiranja PSA 1986. godine, stopa incidencije udvostručila se do 1992. godine (u crnoj populaciji 1993. godine). Od tada stope incidencije padaju, iako ostaju značajno više nego u ranijem razdoblju. Stope mortaliteta počinju u SAD-u padati u 1992. godini za bijelu, a 1994. godine za crnu populaciju, i sada su značajno niže nego u 1986. godini. To je najvećim dijelom posljedica otkrivanja bolesti u ranijem stadiju.[5-7]

I u drugim zemljama je opažen porast incidencije od raka prostate i to ne samo u zemljama s visokim rizikom za taj rak nego i u zemljama s nižim rizikom. Između 1975. i 1990. godine, porast je iznosio 104% u Singapuru, 84% u Japanu, 55% u Hong Kongu. Porast mortaliteta bio je također zamjetan, iako manji nego porast incidencije. Pad mortaliteta od raka prostate zabilježen je nakon 1990. godine u nekim od razvijenih zemalja svijeta.[8]

Zemljopisne varijacije u incidenciji i stopama smrtnosti od raka prostate uglavnom su bile tumačene u prilog okolišnim i, posebice, prehrambenim uzročnim mehanizmima. Činjenica da se rizik modificira migracijama ukazuje da se te varijacije mogu prije pripisati egzogenim čimbenicima nego genetskoj predispoziciji. Na primjer, osobe koje su u Sjedinjene Države imigrirale iz Japana imaju veću smrtnost od raka prostate nego osobe slične dobi koje su ostale u Japanu.[9] Osim toga, dobno standardizirane stope smrtnosti u različitim zemljama koreliraju s varijacijama u sadržaju masnoća u prehrani karakterističnoj za to područje, a i dugoročno povećanje smrtnosti u skladu je s općim trendom povećanja sadržaja masnoća u prehrani. Nasuprot tome, izgleda da noviji porast incidencije nije povezan s promjenama uzročnih čimbenika. Većina dokaza ukazuje da se ove promjene velikim dijelom mogu pripisati promjenama u otkrivanju raka prostate. Studije probira su pokazale da su te metode otkrivanja mnogo osjetljivije na prisutnost raka prostate nego prije najčešće korišten digitorektalni pregled. Osim toga, istraživanja

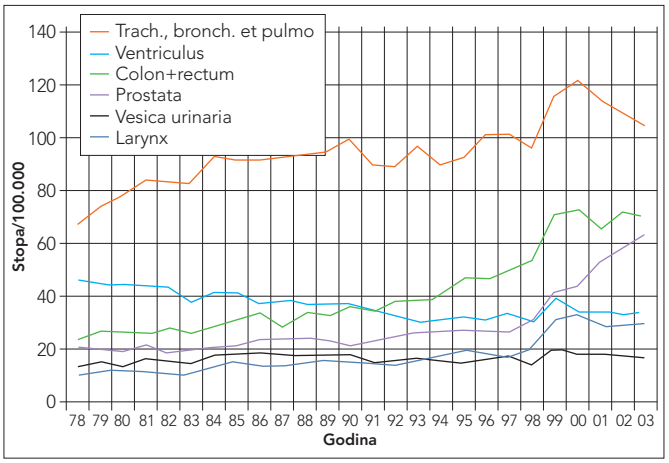
Tablica 2. Incidencija i mortalitet od raka prostate u Hrvatskoj od 1968. do 2004. godine

Godina	Incidencija		Mortalitet	
	Broj	Stopa	Broj	Stopa
1968.	337	16,1	197	9,2
1969.	374	17,8	232	10,9
1970.	350	16,5	253	11,8
1971.	331	15,5	239	11,2
1972.	361	16,8	233	10,9
1973.	412	19,1	253	11,8
1974.	370	17,0	241	11,3
1975.	365	16,7	285	13,3
1976.	373	17,0	265	12,1
1977.	391	17,7	312	14,1
1978.	462	20,7	336	15,1
1979.	445	20,0	301	13,5
1980.	429	19,3	300	13,5
1981.	476	21,4	355	15,9
1982.	415	18,6	318	14,3
1983.	425	19,1	312	14,0
1984.	449	20,2	308	13,8
1985.	479	21,5	338	15,2
1986.	526	23,6	353	15,9
1987.	531	23,8	364	16,4
1988.	558	24,6	407	18,3
1989.	533	23,5	413	18,2
1990.	492	21,2	398	17,2
1991.	513	22,1	411	17,7
1992.	560	24,2	410	17,5
1993.	610	26,3	417	18,0
1994.	615	26,5	426	18,4
1995.	631	27,2	354	15,3
1996.	618	26,7	432	18,6
1997.	613	26,4	441	19,0
1998.	694	29,9	474	20,4
1999.	900	41,1	463	20,0
2000.	935	43,8	466	21,8
2001.	1128	52,8	478	22,4
2002.	1218	57,0	488	22,9
2003.	1353	63,3	601	28,1
2004.	–	–	591	27,7

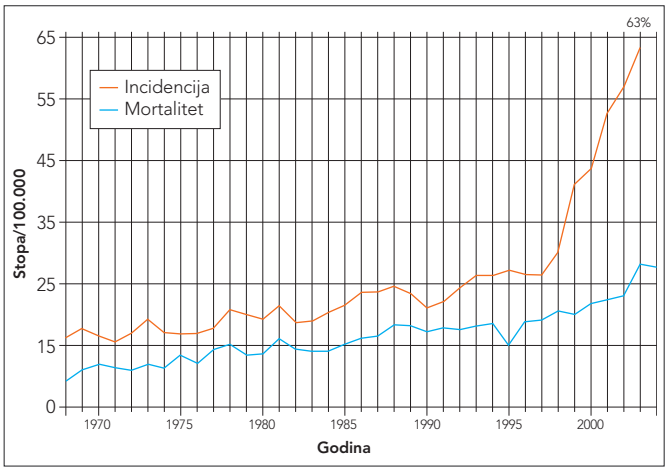
Tablica 3. Dobno standardizirane stope incidencije i mortaliteta za rak prostate u nekim područjima svijeta (stope na 100 000) – GLOBOCAN2002database

	Incidencija	Mortalitet
Svijet	25,3	8,2
Južna Afrika	40,5	22,4
Karibi	52,4	28,0
Sjeverna Amerika	119,9	15,9
SAD	124,8	15,8
Istočna Azija	3,8	1,9
Srednja i Istočna Europa	17,4	9,7
Sjeverna Europa	57,5	19,7
Južna Europa	35,5	13,2
Hrvatska	24,6	13,6
Zapadna Europa	61,6	17,5

Slika 1. Incidencija najčešćih sijela raka u Hrvatskoj prema spolu, od 1978. do 2003. godine



Slika 2. Incidencija i mortalitet od raka prostate u Hrvatskoj od 1968. do 2004. godine



zasnovana na bolničkim registrima za tumore pokazala su značajnu promjenu u stadiju bolesti pri otkrivanju prema ranijem stadiju, asimptomatskoj bolesti, što je još jedan pokazatelj konzistentan s promjenama u tehnologiji otkrivanja raka prostate.[10,11]

Prema procjenama, prosječni godišnji porast dobno standardiziranih stopa incidencije u svijetu iznosio je između 1985. i 2002. oko 1,1% godišnje. Do 2010. godine može se u svijetu očekivati oko 900.000 bolesnika godišnje.

Rizični čimbenici za rak prostate

Nije poznat pravi uzrok raka prostate. Mnogi rizični čimbenici kao dob, rasa i obiteljska anamneza ne mogu se kontrolirati. Najnovije spoznaje o rizičnim čimbenicima za taj rak ukazuju na to da se neki slučajevi bolesti ipak mogu prevenirati.

Dob. Rak prostate je rijetkost u mlađih muškaraca, a rizik raste s dobi. Rizik za taj rak u SAD-u ima svaki šesti muškaraca tijekom života. Šansa obolijevanja raste naglo nakon 50. godine života. Oko dvije trećine svih slučajeva raka prostate dijagnosticira se u muškaraca u dobi iznad 65 godina.

Rasa i etnička pripadnost. Regionalne i nacionalne varijacije odražavaju činjenicu da rak prostate široko varira između rasnih i etničkih skupina. Crna populacija Amerike ima najviše stope incidencije, dok Japanci imaju najniže. Značajno je da crnci imaju veće stope incidencije od bijelaca u svim dobno specifičnim skupinama.[12] Rizik je za crnu u odnosu na bijelu populaciju viši za 70%. Bijela pak populacija ima značajno viši rizik od populacije azijskog porijekla. Slično tome u Sao Paulu, Brazil, rizik za rak prostate viši je za crne muškarce 1,8 puta nego za bijele muškarce. Razlike u riziku među etničkim grupama možda su uzrokovane razlikama u alelima gena koje su odgovorne za enzime koji sudjeluju u metabolizmu testosterona.

Isto tako, skupine s različitim životnim navikama unutar zajednice (npr. adventisti sedmog dana, mormoni) općenito imaju bitno različite stope rizika za rak prostate.[13] Razlozi za ove razlike u riziku se ne znaju, no već dugo se sumnja da važnu ulogu imaju čimbenici okoliša, kad se okoliš definira u najširem smislu tako da uključuje širok raspon čimbenika vezanih za način života koji bi se teorijski mogli izbjeći, kao što su prehrambeni, društveni i kulturni običaji. Ross i suradnici[14] pokazali da su biljezi aktivnosti 5-alfa-reduktaze viši u pripadnika bijele i crne rase u usporedbi s japanskim ispitanicima. 5-alfa-reduktaza mogla bi imati specifičnu promotivnu ulogu u karcinogenezi raka prostate povećanjem enzimske konverzije testosterona u dihidrotestosteron (DHT), androgen koji ima ulogu u normalnom i hiperplastičnom rastu prostate. Razlike vezane za rasu u aktivnosti 5-alfa reduktaze objašnjavaju zemljopisne varijacije rizika koje se ne mogu objasniti razlikom u okolišu i kulturnim razlikama.

Hormoni. Postoje vrlo iscrpni dokazi da androgeni mogu biti upleteni u etiologiju raka prostate, čemu u prilog govori i činjenica da se rak prostate ne pojavljuje u eunuha. Androgeni su prijeko potrebni za rast i funkcioniranje prostate i mogu izazvati rak prostate u pokusnih životinja, dok je androgena ablacija često povezana s remisijom raka prostate. Međutim, rezultati brojnih ispitivanja koja su evaluirala cirkulirajuću razinu testosterona nisu bili konzistentni. Može biti da cirkulirajući androgeni unutar normalnih raspona ne igraju nikakvu ulogu u etiologiji raka prostate ili da prijeko potrebni metaboliti, ako postoje, još nisu identificirani ili epidemiološki evaluirani. Doduše, nekoliko je ispitivanja pokazalo povezanost dihidrotestosterona (aktivniji metabolit testosterona) i rizika za rak prostate. Lijek finasterid sintetski je inhibitor 5-alfa-reduktaze za koga je dokazano da smanjuje razinu DHT.[15] U tijeku su prevencijske studije da bi se procijenio potencijal finasterida u sprječavanju raka prostate u osoba s visokim rizikom.

Radikalna prostatektomija utječe na hipotalamo-hipofiznu osovinu tako da se povećava serumski testosteron, udio slobodnog testosterona, estradiol, LH i FSH, dok se snizuje razina DHT u serumu. Ove spoznaje ukazuju da se seksualna disfunkcija povezana s radikalnom prostatektomijom ne može objasniti samo manjkom androgena. Ovi podaci nadalje ukazuju da bi normalna prostata ili tumor prostate mogli secernirati tvari koje negativnom povratnom spregom djeluju na sekreciju gonadotropina iz hipofize.[16]

Prehrana. Teško je utvrditi je li povećani rizik za rak prostate povezan s visokim unosom energije nastaje samo zbog unosa energije ili zbog visokog unosa drugih prehrambenih sastojaka ili hrane osobito bogate energijom. Ima dokaza da visoki unos energije, a manji unos voća i povrća mogu povećati rizik za rak prostate.

Masnoće. Varijacije u populacijskim stopama i njihova korelacija s načinima prehrane potvrdile su pretpostavku da uzimanje masnoća i crvenog mesa u prehrani može biti povezano s rizikom za rak prostate. Ova opažanja su, unatoč tome, slabi dokaz povezanosti zbog toga što postoji mnogo drugih čimbenika koji se istovremeno razlikuju među pojedinim populacijama. Mnogobrojne usporedbe načina prehrane osoba s rakom prostate u usporedbi s kontrolnim ispitanicima pokazale su da oboljeli od raka u anamnezi prehrane izvješćuju o većoj potrošnji hrane s većim sadržajem masnoća. Ta povezanost je posebno evidentna kada je težište na masnoćama životinjskog podrijetla, odnosno zasićenim masnim kiselinama, dok su za mononezasićene i polinezasićene masne kiseline rezultati nekonzistentni.[17-18] Unos mlijeka i mesa u više se navrata povezivao s povećanjem rizika, no nedavno istraživanje na velikoj kohorti liječnika u Sjedinjenim Državama pokazalo je da ulogu imaju i ostali izvori masnoća. Moguće je da prehrana bogata povrćem smanjuje rizik za rak prostate, dok za voće nema jednoznačnih dokaza. Uzorci seruma dobiveni do šest godina prije dijagnoze pokazivali su povišene razine masnih kiselina u muškaraca koji su razvili rak

prostate. Posebno povezana s rizikom bila je γ-linoleinska kiselina iz povrća. Iako se brojni dokazi podudaraju, ulogu masnoća u prehrani u etiologiji raka prostate trebalo bi dodatno razjasniti. Postoje dokazi da masnoća u prehrani ima veću ulogu u ubrzanju tumorskog rasta nego u inicijaciji raka. Uglavnom promotivna uloga masnoća u prehrani mogla bi objasniti i opažanje da je rak prostate koji je otkriven tek na obdukciji manje povezan s varijacijama prehrane nego klinički otkriven rak prostate.[17,18]

Prilagodba prehrane mogla bi biti važna dopuna nadzoru osoba s rakom prostate niskog stupnja i malog volumena. Raspoloživi podaci o masnoćama u prehrani i inicijaciji ili progresiji raka prostate za sada nisu dovoljno utemeljeni za bilo kakve specifične preporuke u smislu suzbijanja rizika ili bolesti.

Soja. Postoji dovoljno dokaza da bi se opravdala brojna klinička ispitivanja uloge fitoestrogena, poput genisteina iz soje, kao potencijalnog kemoprevencijskog agensa ili kao dopune liječenju raka prostate.[19]

Vitamini i minerali. Zanimanje za beta-karoten nastalo je nakon što su istraživanja drugih sijela raka ukazala na zaštitnu ulogu ovog prekursora vitamina A, koji se najvećim dijelom dobiva uzimanjem voća i povrća. Rezultati vezani za rak prostate bili su prilično nekonzistentni pa su neka ispitivanja pokazala smanjenje rizika, a druga da nema nikakve povezanosti ili moguće povećanje rizika. Tamo gdje je nađena povezanost ona je ili bila slaba ili nađena samo u dobno specifičnim skupinama. Dok je nekoliko ispitivanja o beta-karotenu donijelo malo dokaza o potencijalno važnoj ulozi u prevenciji raka prostate, nedavno su rezultati prospektivnog ispitivanja velike kohorte zdravstvenih djelatnika u Sjedinjenim Državama potaknuli interes za ostale karotenoide. U tom ispitivanju uzimanje rajčica, umaka i soka od rajčica te pizze, koji su značajan izvor karotenoida likopena, bilo je povezano sa smanjenim rizikom od raka prostate. Druga ispitivanja također su potvrdila da povećano uzimanje hrane koja sadrži likopen, a to je osim rajčice još crveni grejp te lubenica, može smanjiti pojavu ili progresiju raka prostate svojim antioksidativnim djelovanjem koje prevenira oštećenje DNK.[20-23]

Rezultati ispitivanja kemoprevencije raka pluća u Finskoj neočekivano su naznačili da bi alfa-tokoferol (vitamin E) mogao inhibirati karcinogenezu raka prostate. *Case-control* ispitivanje uporabe suplemenata vitamina i minerala također je ukazalo na protektivnu ulogu suplemenata vitamina C, E i cinka. Zemljopisna distribucija smrtnosti od raka prostate u Sjedinjenim Državama podržava hipotezu da niske razine vitamina D povezane s niskim izlaganjem suncu mogu povećati rizik za rak prostate. To su potvrdila i novija ekološka, populacijska i *in vitro* ispitivanja. Izgleda da više razine vitamina D smanjuju rizik za letalnije vrste karcinoma.

Kemoprevencija raka prostate prehrambenim oblicima selena obećavajući je novi pristup koji se intenzivno istražuje.[24,25]

Alkohol. Bilo bi za očekivati da uzimanje alkohola može utjecati na rizik od raka prostate putem utjecaja na metabolizam spolnih hormona. Nekoliko velikih ispitivanja nije uspjelo otkriti značajnu povezanost između uzimanja alkoholnih pića i rizika od raka prostate. Ipak, u prvom velikom ispitivanju među bijelim i crnim stanovništvom Sjedinjenih Država povećan rizik za rak prostate bio je povezan s povećanim uzimanjem alkohola.[26,27]

Pušenje. Nekoliko ispitivanja pušenja i raka prostate nije dalo čvrste dokaze za njihovu povezanost. Pušenje cigareta moglo bi imati biološku ulogu u karcinogenezi raka prostate kao način ekspozicije kemijskim karcinogenima iz duhanskog dima ili putem utjecaja na hormone.[28]

Tjelesna aktivnost. Pod pretpostavkom da razina tjelesne aktivnosti može utjecati na hormonski status, u nekoliko studija ispitivana je tjelesna aktivnost kao rizik za rak prostate. U svjetlu različitih rezultata tih ispitivanja, izgleda da ako tjelesna aktivnost i ima neku ulogu u etiologiji raka prostate, ona je vrlo mala.[29]

Vazektomija. Još nema definitivnih zaključaka. Povezanost vazektomije s rizikom za rak prostate postalo je vrlo važno područje istraživanja nakon što su objavljene tri retrospektivna ispitivanja provedena u različitim populacijama u Sjedinjenim Državama. Neka od najpažljivije dizajniranih ispitivanja nisu uspjela potvrditi povećanje rizika za rak prostate vezano za vazektomiju, a neka su pokazala da je rizik za rak prostate povezan s vazektomijom bio veći u muškaraca koji su imali vazektomiju u mlađoj dobi, najmanje dva desetljeća prije dijagnoze raka, ili koji su imali najmanje 40 godina u vrijeme kad je izvršena vazektomija. S obzirom da se većina slučajeva raka prostate u Sjedinjenim Državama dijagnosticira putem povišenja prostata-specifičnog antigena (PSA), tu povezanost bi moglo poduprijeti povišenje PSA nakon vazektomije. Analiza podataka ipak pokazuje da vazektomija ne utječe na koncentraciju PSA te da bi drugi uzroci mogli biti odgovorni za povećano otkrivanje raka prostate u toj kohorti. Multivarijantne analize vazektomije s drugim potencijalnim rizičnim čimbenicima kao što su rasa, obiteljska anamneza i prehrambene navike mogu identificirati vazektomiju kao jedan od pridruženih čimbenika, ali ne i kao primarnog karcinogena uzročno povezanog s razvojem raka prostate.[30]

Profesionalna ekspozicija. Prilikom ispitivanja karcinogenosti drvene prašine došlo je do neočekivanog otkrića da je smrtnost od raka prostate značajno povećana u osoba zaposlenih u drvnoj industriji kao i u osoba izloženih drvenoj prašini. Također je utvrđeno povećanje rizika kod vatrogasaca, ljudi zaposlenih u termoelektranama te na održavanju željezničkih pruga, što su poslovi s potencijalnom ekspozicijom policikličkim aromatskim ugljikovodicima. Ispitivanjem u Kanadi povećan rizik za rak prostate otkriven je i u poljoprivrednika i učitelja. Isto tako, nađena je i povezanost s profesionalnom ekspozicijom kadmiju, pesticidima, akrilonitril akrilničnim vlaknima, kao i nekim drugim supstancama.[31-33]

Virusi. Neka epidemiološka ispitivanja raka prostate ukazala su na postojanje spolno prenosivog čimbenika rizika, dok su neka druga ispitivanja izvijestila o nazočnosti DNA humanog papiloma virusa (HPV) u tkivu raka prostate. Rezultati *case-control* ispitivanja u Finskoj pokazali su da bi infekcija onkogenim HPV mogla imati udjela u etiologiji manjeg dijela slučajeva raka prostate. Rezultati nekih drugih ispitivanja nisu dokazali povezanost HPV s rakom prostate, a te razlike u rezultatima vjerojatno se mogu pripisati različitim setovima oligonukleotidnih primera korištenih za PCR.[34,35]

Obiteljska anamneza i genetika. Epidemiološka otkrića u svezi s povećanim rizikom za rak prostate povezanim s obiteljskom anamnezom bolesti ukazala su na važnost genetičkih mehanizama u nastanku raka prostate. Nekoliko ispitivanja pokazalo je da obiteljska anamneza raka prostate donosi značajno povećanje rizika za pojedinu osobu.[36] Od 5 do 10% slučajeva raka prostate povezuje se s visokorizičnim nasljednim genetskim čimbenicima. Obiteljska anamneza brata ili oca s rakom prostate povećava rizik obolijevanja 2 do 3 puta, a rizik je suprotno proporcionalan dobi oboljelog srodnika. Rizik za rak prostate povećan je kod muškaraca koji imaju obiteljsku anamnezu raka dojke i raka jajnika, što ukazuje na povezanost BRCA 1/2 mutacije gena.

Osobe koje su u rodu, uz to što su genetski slične, mogu biti izložene i istim čimbenicima okoliša, kao što su, primjerice, slične prehrambene navike, koje mogu imati ulogu u nastanku raka prostate.

Nasuprot tome, sve je više dokaza za postojanje nasljednog oblika raka prostate, koji se pojavljuje u ranoj životnoj dobi neovisno o prehrambenim i ostalim čimbenicima okoline i brzo napreduje. Također je sve više dokaza da bi patogeneza ove bolesti u Japanu, sa značajno različitim stopama incidencije za klinički manifestnu bolest, mogla biti različita onoj u Sjevernoj Americi.[37]

Ekspresija više različitih gena utječe na rizik za rak prostate. Moguće sredstvo za dijagnozu i na vakcinaciji zasnovanu terapiju raka prostate, testisa i uterusa mogla bi biti ekspresija PAGE-1 gena u normalnim i tumorskim tkivima prostate, testisa i uterusa. Obiteljskoj agregaciji raka prostate pridonose i geni na kromosomima 1 i X. Niti jedan od tih gena nije identificiran, ali se aktivno istražuju. Nasljedni rak prostate sličan je nenasljednom s obzirom na dob javljanja, patološki izgled i stupanj.[38]

Izazov u liječenju raka prostate je točno razlikovanje onih oblika histološki lokaliziranog raka prostate koji će metastazirati od onih koji se neće širiti. Za sada nema prikladnih histoloških biljega koji bi označavali te razlike pa je zbog toga često teško predvidjeti klinički

tijek bolesti za pojedinog bolesnika. Povećava se broj dokaza da je kritični događaj u progresiji tumorske stanice od nemetastatskog do metastatskog fenotipa gubitak fukcije gena koji suprimiraju metastaze. Radovi nekoliko skupina pokazali su da ljudski kromosomi 8, 10, 11 i 17 šifriraju supresiju metastaza raka prostate. Kao rezultat tih radova identificiran je prvi gen koji suprimira metastaze raka prostate, KAI1, koji je lokaliziran na p11-2 regiji kromosoma 11. Drugi značajan gen koji suprimira metastaze raka prostate je CD44, koji je lokaliziran na p13 regiji kromosoma 11. Novija ispitivanja pokazala su korelaciju između smanjene ekspresije KAI1 gena i CD44 gena i povećanog malignog potencijala raka prostate. Predviđa se da će identifikacija drugih gena koji suprimiraju metastaze omogućiti razvoj dijagnostičkih biljega korisnih u kliničkoj procjeni podstadija pojedinih tumora.[39]

Lijekovi. Istraživači su zainteresirani smanjuju li lijekovi finasterid (Proscar) i dutasterid (Avodart), koji se koriste za liječenje benigne hiperplazije prostate, rizik za rak prostate. Oni sprječavaju stvaranje određenih androgena napadajući na molekulu zvanu SRD5A2, a androgeni su važni u promociji normalnih i karcinoznih stanica i mogu igrati ulogu u razvoju raka prostate. Rezultati istraživanja dat će jasnije odgovore za nekoliko godina.

Mogućnosti sekundarne prevencije probirom

Učinci probira raka prostate su kontroverzni, uglavnom zbog sljedećeg:

1. Manjkavost postojećih testova za probir – djelomice je to PSA-test, koji ima relativno visoku stopu lažno pozitivnih nalaza.
2. Nedostatak dokaza da rano otkrivanje i liječenje mijenja prirodni tijek bolesti.
3. Teško razlikovanje manjeg broja slučajeva koji će progredirati do simptoma i smrti od većeg dijela koji neće.
4. Zabrinutost da probir može izložiti mnoge muškarce bez simptoma bolesti poznatim neugodnostima (npr. zabrinutost zbog nenormalnog nalaza testa, neugodnost zbog biopsije prostate i rizici inkontinencije i impotencije od agresivnog liječenja kao što su prostatektomija i zračenje).
5. Dvojba da li preporučiti probir dok se još čeka na rezultate randomiziranih kontroliranih pokusa.[40]

Međutim, podaci nekih istraživača pokazuju da se godišnjim probirom s PSA dijagnosticira klinički lokaliziran rak prostate u više od 95% slučajeva, čime se gotovo u potpunosti eliminira dijagnoza metastatskog raka prostate. Neki pak ukazuju da broj dijagnosticiranih slučajeva raka prostate nije bio značajno povećan probirom.

Premda su obuhvat i točnost probira za rak prostate dokumentirani, nije potvrđena korist od povećanog otkrivanja raka prostate u smislu povećanja duljine ili kvalitete života.

Zaključak

Kako se incidencija i smrtnost od raka prostate povećavaju i više istražuju, dobiva se i bolji uvid u čimbenike rizika za taj rak. Epidemiološka ispitivanja istaknula su važnost rase, masnoća u prehrani i obiteljske predispozicije. Uloga vazektomije, vitamina i minerala u prehrani, pušenja cigareta i tjelesne aktivnosti još je neriješena.

S obzirom na sadašnje nedostatno poznavanje čimbenika rizika, perspektive za primarnu prevenciju su slabe. U sekundarnoj prevenciji kao metoda probira preporuča se godišnji digitorektalni pregled, utvrđivanje prostata specifičnog antigena (PSA, ukupnog, a moguće je odrediti i vrijednost slobodnog PSA – FPSA) kod muškaraca starijih od 50 godina. Kod muškaraca s povećanim rizikom za rak prostate s probirom se počinje u ranijoj dobi. M

LITERATURA

1. Strnad M, Znaor A, Šamija M. Epidemiology of prostate cancer. Libri Oncol 1998; 27(2-3):95-107.
2. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov B. Incidence of Prostate Cancer Will Double by the year 2030: The Argument For. Eur Urol 1996; 29 (suppl 2):3-9.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 1-28. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 1980-2005.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalenec Wordlwide. IARC Cancer Base No.5 Version 2.0. Lyon, France: IARCPress;2004.
5. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of cancer incidence and mortality. Int J Cancer 2000; 85:60-7.
6. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality: in PSA era. Int J Cancer 2001; 92:893-8.
7. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. Cancer Causes Control 2004; 15:237-41.
8. Kosary CL, Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review 1973-1992. Bethesda: National Cancer Institute, NIH Pub. No. 96-2789, 1996.
9. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer1991; 63:963-6.
10. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society, 2005.
11. Hemminki K, Rawal R, Bermejo JL. Prostate cancer screening changing age specific incidence trends and implications on familial risk. Int J Cancer 2005; 113(2):315-5.
12. Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, et al., eds. Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States 1988-1992. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1996. NIH Pub. No 96-4104.
13. Boyle P, Zaridze DG. Risk factors for prostate and testicular cancer. Eur J Cancer 1993; 29A-7:1048-55.
14. Ross RK, Bernstein R, Lobo RA i sur. 5-alpha-reductase-activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet 1992; 339:887-9.
15. Brawley OW, Ford LG, Thompson I, Perlman JA, Kramer BS. 5-(-reductase inhibition and prostate cancer prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3:105-11.
16. Miller LR, Partin AW, Chan DW i sur. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. J Urol 1998; 160(2):449-53.
17. World Cancer Reasearch Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 1997: 310-23.
18. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23(1):72-81.
19. Moyad MA. Soy, disease prevention, and prostate cancer. Semin Urol Oncol 1999; 17(2):97-102.
20. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alphatocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. J Natl Cancer Institute 1998; 440-6.
21. Chan JM, Giovannucci EL. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23(1):82-6.
22. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2002; 94(5):391-8.
23. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23(1):87-92.
24. Platz EA, Helzlsouer KJ. Selenium, zinc, and prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23(1):93-101.
25. Nelson MA, Porterfield BW, Jacobs ET, Clark LC. Selenium and prostate cancer prevention. Semin Urol Oncol 1999; 17(2):91-6.
26. Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. Nutr Cancer 1998; 30(1):1-13.
27. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB i sur. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. Am J Epidemiol 1996; 143(7):692-7.
28. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23(1):115-25.
29. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH i sur. Prostate cancer in relation to diet physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. J Natl Cancer Inst 1995; 87:652-61.
30. Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, Daling JR, Brawer MK. Vasectomy and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8(10):881-6.
31. Stellman SD, Demers PA, Colin D, Boffetta P. Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Prevention Study-II (CPS-II). Am J Int Med 1998; 34(3):229-37.
32. Krstev S, Baris D, Stewart P i sur. Occupational risk factors and prostate cancer in U.S. blacks and whites. Am J Ind Med 1998; 34(5):421-30.
33. Buxton JA, Gallagher RP, Le ND, Band PR, Bert JL. Occupational risk factors for prostate cancer mortality in British Columbia, Canada. Am J Ind Med 1999; 35(1):82-6.
34. Dillner J, Knekt P, Boman J i sur. Sero-epidemiological association -between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. Int J Cancer 1998; 75(4):564-7.
35. Strickler HD, Burk R, Shah K i sur. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. Cancer 1998; 82(6):1118-25.
36. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23(1):19-23.
37. Rowley KH, Mason MD. The aetiology and pathogenesis of prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997; 9(4):213-8.
38. Narod S. Genetic epidemiology of prostate cancer. Biochim Biophys Acta 1999; 1423(1):F1-13.
39. Ward JM, Konishi N, Ohshima M, Lamb PW, Jorcyk CL, Barrett JC. Expression of KAI1 in paraffin-embedded normal, hyperplastic and neoplastic prostate and prostate carcinoma cell lines. Pathol Int 1998; 48(2):87-92.
40. McNaughton Collins M, Fletcher RH. Research questions concerning prostate cancer screening. Cancer Causes Control 1997; 8:668-71.