

# 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

Received December 13<sup>th</sup> 2015;

Accepted March 30<sup>th</sup> 2016;

**Cljučne riječi:** prostata • maligna bolest • zdravstvena njega

**Kratki naslov:** Karcinom prostate

**Key words:** prostates • malignant disease • health care

**Running head:** Prostatic cancer

**Autor za korespondenciju/Corresponding author:** Marija Šilje, *bacc.med.techn.*, University of Dubrovnik, Branitelja Dubrovnika 29, 20000 Dubrovnik, Croatia • Tel: +385-20-445700 • E-mail:

### Uvod/Introduction

Točni uzroci nastanka raka prostate nisu poznati, a incidencija znatno raste sa starenjem. Najčešći patohistološki oblik je adenokarcinom prostate, koji se najčešće pojavljuje u perifernoj zoni. Sarkom prostate je rijedak 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 koji su povezani 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 [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 oboljelih. Rak se rijetko pojavljuje u mlađih muškaraca (<50), a učestalost raste nakon 60 godine života te doseže maksimum u staro-

snj dob od 80 godina. Prosječna je dob pri postavljanju dijagnoze 72 godine [1,3].

### Etiologija/Etiology

Verificirani su čimbenici rizika za nastanak raka prostate: 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 $\alpha$ -reduktaze rak prostate rijetko se pojavljuje. Neki čimbenici 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 veza pojave raka prostate s načinom prehrane. Naime, rak češće nastaje u muškaraca koji prehranom uzimaju većinom masti životinjskog podrijetla, te u muškaraca koji konzumiraju alkoholna pića [5]. Kao metodu prevencije preporučuje se hrana bogata betakarotenom [voće, povrće], likopenom [rajčice], cinkom [integralne žitarice, mahunarke, orasi, sjemenke

bundeve, krto meso i morski plodovi, riba], vitaminima A, C, E, fitoestrogenima te proizvodi koji ne sadržavaju pesticide.

Masne kiseline [omega-3] prisutne u plavoj ribi [skuša, srđela, igla, inćuni] korisno je uvesti u prehranu u oboljelih s verificiranim rakom prostate, budući da svojim djelovanjem sprečavaju nastanak upalnih reakcija. Preporučuje se najmanje pet obroka voća i povrća na dan [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 sljedećim simptomima: 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 stages of disease

Osnovne dijagnostičke metode su digitorektalni pregled i određivanje PSA. U slučaju nezadovoljavajućih nalaza potrebno je obaviti biopsiju dijela prostate uz obveznu 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 utvrđeno je da je smrtnost od raka prostate, kao i učestalost nastanka udaljenih metastaza znatno smanjena [Europske studije upućuju na smanjenje incidencije za 20%], i to posebice zbog uvođenja rutinskog probira, što se objašnjava otkrivanjem bolesti u ranijim stadijima kad je moguće uporabiti najmanje agresivne metode liječenja uz zadovoljavajući stupanj izlječenja i preživljenja.

Digitorektalni pregled pri kojem se utvrdi postojanje tvrde ili čvrste prostate važan je pokazatelj koji upućuje na mogućnost raka prostate uz njezinu induraciju i nodularnost. Širenje induracije na sjemene mjehuriće i lateralno fiksiranje žlijezde upućuju na lokalno uznapredovali rak. Napominjemo da je rak nađen 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, a u mlađih su indikativne vrijednosti veće od 2,5. Visoke vrijednosti PSA upućuju na rak prostate, a vjerojatnost se znatno povećava s 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 starijih od 55 godina s PSA manjim od 4ng/mL, a u 10% 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 provesti: onkološku anamnezu i status, laboratorijske pretrage [obvezno određivanje vrijednosti alkalne fosfataze i serumskog kalcija], učiniti digitorektalni pregled, transrektalni ultrazvuk i odrediti 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 sa vrijednošću 7 svrstavaju se u srednje ili u slabo diferencirane ovisno o komponenti malignih stanica koje su predominantne, te one koje je teško diferencirati od 8-10.

Za egzaktnu procjenu proširenosti bolesti potrebna je kompjuterizirana tomografija [CT], magnetska rezonanca [MR] i scintigrafija koštanog sustava. PET-CT s kolinom 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 levatorani, 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

Najznačajniji podatak u tijeku odlučivanja o metodama liječenja raka prostate je 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 adjuvantne 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 te 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 je uklanjanje 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 u osoba starije 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/Cryotherapy

Krioterapija je odstranjivanje 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 radiotherapy*], 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 su 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 terapijom LHRH –agonistima [goserelin, buserelin, leuprolid, triptorelin] ili bikalutamidom 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 razviju presadnice. Hormonska terapija djeluje tako da blokira učinak androgena na stanice raka prostate, čiji rast ovisi o stimulaciji testosteronom. Bolesnici pokazuju brzi 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 vrijednostima PSA [1,3].

## Brahiradioterapija/Brachytherapy

Brahiradioterapijom uporabom radioaktivnog joda ili paladija koji se postavlja u prostatno tkivo u jednom danu indikacija je za liječenje ranog raka prostate. Metoda pošteđuje okolna zdrava tkiva od nastanaka 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 se primjenjuje 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 /Cellimmunotherapy

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

## Izvanbolničko liječenje/Outpatient treatment

Bolesniku su potrebni redoviti pregledi urologa i onkologa: 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. Očekivan životni vijek bolesnika starije dobi neznatno se razlikuje od osoba iste dobi koje ne boluju od raka. Ukupno petogodišnje preživljavanje iznosi 60-90% [1,3].

## Zaključak/Conclusion

Rak prostate najčešći je rak u muškaraca, a incidencija raste sukladno dobi. Najčešći je patohistološki oblik 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 očekivanu trajanju bolesnikova života te komorbiditetu.

Iz rezultata objavljenih studija može se zaključiti da je mediteranska 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 author want to thank [NarcisHudorovic, MD.PhD] for assistance with [IMRaD technique, methodology], and for comments that greatly improved the manuscript.

## Authors declare no conflict of interest.

## 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. Skinuto 30.10.2015 s <http://www.pliva-zdravlje.hr/centar/prehrana/5/Bolesti-prostate.html>