BOLESNICI LIJEČENI ZBOG KARCINOMA PROSTATE U ŽUPANIJSKOJ BOLNICI ČAKOVEC U PROTEKLE DVIJE GODINE

PROSTATE CARCINOMA PATIENTS TREATED IN COUNTY HOSPITAL ČAKOVEC IN PAST TWO YEARS

ANTONIO PLEŠNAR, MIRKO PERKOVIĆ, ANA JURIN*

Deskriptori: Tumori prostate – dijagnostika, patologija, liječenje; Adenokarcinom – dijagnostika, patologija, liječenje

Sažetak. Rak prostate važan je uzrok pobola i smrtnosti muškaraca srednje i starije dobi. Drugi je po učestalosti dijagnosticiranih zloćudnih tumora u muškaraca u SAD-u i u Europi. Ovim radom želimo prikazati broj liječenih bolesnika u Županijskoj bolnici Čakovec u periodu od siječnja 2002. g. do siječnja 2004. g. Koristili smo se retrospektivnom analizom povijesti bolesti, otpusnih pisama te operacijskih protokola. U tijeku dvije godine učinjeno je 70 transrektalnih biopsija prostate s 12 cilindara, od čega je kod 39 bolesnika otkriven karcinom prostate, a u 3 bolesnika u kojih je biopsija bila negativna karcinom prostate je slučajno nađen prilikom TURP-a. Prosječna dob liječenih bila je 72 godine (51–90), uz Gleasonov score 6,12 te prosjek PSA 32,4 (5,2–159). Učinjeno je 10 radikalnih prostatektomija, 23 supkapsularne orhidektomije, a u 6 bolesnika provedena je kemijska kastracija agonistima LH-RH. Radikalna iradijacija provedena je u 16 bolesnika sa stadijem T2 u kojih je radikalni kirurški zahvat bio kontraindiciran, a u 7 bolesnika s proširenošću osnovne bolesti provedena je palijativna iradijacija. Samo rano otkrivanje bolesti može dovesti do uspješnog liječenja, stoga kod svih bolesnika upućenih u urološku ambulantu u dobi iznad 50 g. treba tražiti i isključiti postojanje neoplastičkog procesa prostate.

Descriptors: Prostatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Adenocarcinoma – diagnosis, pathology, therapy

Summary. Prostate carcinoma is an important cause of morbidity and mortality in men of middle and older age. It is second diagnosed malignant tumor among men in USA and in Europe. Hereby, we'd like to show the number of treated patients at our hospital between January 2002 and January 2004. We made a retrospective analysis of patients' histories, discharge letters and operation protocols. During that period 70 transrectal biopsies (12 cilindars) were made, finding prostate carcinomas at 39 patients. Three patients with negative biopsies were incidentally diagnosed at TURP. Average age of treated patients was 72 years (51–90), with Gleason score 6.12 and PSA average 32.4 (5.2–159). Ten radical prostatectomies, 23 subcapsular orchidectomies and 6 chemical castrations by LH-RH agonists were made. Further palliative irradiation was performed in 7 patients with bone metastases and radical irradiation in 16 patients unable to undergone surgery. Only early detection of disease can lead to successful treatment, so we should search for prostate tumor in all male patients who come to see urologist and are older than 50 years.

Liječ Vjesn 2006;128:72–75

Rak prostate važan je uzrok pobola i smrtnosti muškaraca srednje i starije životne dobi, a učestalost mu je uočljivo u porastu u svim krajevima svijeta.[1] Treći je po incidenciji, a šesti na ljestvici smrtnosti među muškarcima. Od svih novootkrivenih zloćudnih bolesti muškaraca, na rak prostate otpada 8%. U različitim dijelovima svijeta razlike u incidenciji i smrtnosti od raka prostate vrlo su velike. Rizični čimbenici za nastanak raka prostate su dob, rasna pripadnost, pojava raka prostate u bližih rođaka, virusi te drugi, još nedovoljno istraženi mogući uzročnici.[2]

Učestalost tumora je u SAD-u 107/100.000, u Europi 46/100.000, u Japanu 39/100.000,[3] dok je u Hrvatskoj 29,9/100.000.[2] Prije 50 g. života dijagnosticira se u oko 1% bolesnika, da bi u šestom i sedmom deceniju života učestalost naglo porasla i najveći broj dijagnosticiranih ih je u osmom deceniju.[4]

Uzroci nastanka ovog tumora i njegova patogeneza nisu još dovoljno razjašnjeni. Svjetska zdravstvena organizacija je 1980. g. objavila klasifikaciju malignih tumora prostate. Najvažniji su maligni tumori epitelnog podrijetla. Većina karcinoma su adenokarcinomi kojima pripada više od 95% tumora i nastaju iz epitela perifernih žlijezda i kanalića prostate i lokalizirani su periferno supkapsularno.[5] Karcinomi koji su podrijetlom iz centralnih kanalića prostate rjeđi su i mogu imati histološki sliku adenokarcinoma, tranziciocelularnih karcinoma ili su kombinacija obaju tipova. Još su rjeđi endometroidni karcinom i planocelularni karcinom. Sarkomi su vrlo rijetki s 0,01–l,0% svih malignih tumora prostate.

Tumorske metastaze u prostati su rijetke, a obično je zahvaćena sistemskim širenjem limfoma i leukemije.

Pri ocjenjivanju vjerojatnosti rasta i širenja tumora rabi se Gleasonov sistem, koji se sastoji od Gleasonova gradusa i Gleasonova skora.[6] Gleasonov gradus temelji se na izgledu stanica prostate pod mikroskopom (»pattern of growth«) i izražava se skalom od 1 do 5, pri čemu gradus 1 označava dobro diferencirane stanice, a gradus 5 one koje su loše diferencirane.

Dva najzastupljenija gradusa se potom zbrajaju u Gleasonov skor, s tim da se najzastupljeniji gradus navodi prvi (npr. Gleason 3+4=7).

U tijeku patohistološke analize mogu se naći i intraepitelne neoplazije koje su vjerojatno prethodnik karcinoma prostate te se označuju kao PIN1-3.[7] Kada nema dovoljno citoloških atipija da bi se potvrdila maligna bolest, tada se označuje kao ASAP (atypical small acinar proliferation).[8]

Za rano otkrivanje bolesti bitna su tri parametra, i to digitorektalni pregled, PSA (antigen specifičan za prostatu) i ultrazvuk.

* **Županijska bolnica Čakovec** (mr. sc. Antonio Plešnar, dr. med.; Mirko Perković, dr. med.); **Dom zdravlja Čakovec** (Ana Jurin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. A. Plešnar, dr. Rudolfa Horvata 16, 40 000 Čakovec. e-mail: antonio.plesnar@ck.t-com.hr

Primljeno 6. svibnja 2005., prihvaćeno 8. listopada 2005.

Digitorektalni pregled najstarija je metoda koja zbog svoje jednostavnosti i primjenjivosti ima primarno dijagnostičko značenje, ali je nespecifična te ju je potrebno nadopuniti UZ pregledom i PSA.

Za PSA zna se od 1971. g. (Harry), dok je serološki test dostupan od 1980. g. (Wang). PSA je serumski glikoprotein od 34 000 daltona koji secenira citoplazma prostatičnih žlijezda.[9] Njegove normalne vrijednosti zavise od dobi ispitanika i kreću se od 0 do 6,5 ng/ml, ali se 4 ng/ml uzima kao gornja granica normalne vrijednosti.

PSA nije tumorski biljeg jer mu vrijednosti mogu biti povišene i u drugih bolesti prostate, kao što su benigna hiperplazija prostate ili upala prostate. Unatoč tomu, PSA se smatra idealnim pokazateljem relapsa bolesti. U krvi postoji u vezanom i slobodnom obliku i upravo je omjer slobodnog PSA (f-PSA) i ukupnog PSA (t-PSA) bitan za razlikovanje oblika bolesti prostate. Naime, ako je spomenuti omjer (f/t PSA) manji od 0,20, gotovo je sigurno da se radi o karcinomu, dok će više vrijednosti govoriti u prilog ostalih, dobroćudnih bolesti prostate. Uvođenjem PSA potisnuti su ostali biljezi, kao što je kisela prostatična fosfataza.

Nedavno je identificiran i novi biomarker, EPCA (early prostate cancer antigen), koji bi mogao postati nadopuna postojećem testu PSA, jer ima nešto višu specifičnost i senzitivnost, ali su istraživanja na tom području još u tijeku.[10]

Ultrazvučna pretraga prostate koja se standardno rabi može biti transabdominalna i transrektalna. Transabdominalni ultrazvuk prostate nedovoljno prikazuje njezinu unutrašnju arhitektoniku pa je zato neadekvatna u ranom otkrivanju novotvorina prostate. Za transrektalni UZ rabe se endosonde od 5 do 7,5 Hz.[11] Kod verificiranog karcinoma prostate biopsijom UZ nalaz se upotpunjuje CT ili MR pretragom, a potom i scintigrafijom kostiju.

Biopsija prostate se od uvođenja metode 1930. g., kad ju je Ferguson učinio perinealnim putem, te prve transrektalne biopsije 1937. g. (Astraldi) do danas promijenila, s obzirom na razvoj opreme u cilju poboljšanja osjetljivosti i točnosti pretrage. Promjene se uglavnom odnose na tehniku uzimanja uzoraka, broj uzetih uzoraka i mjesta s kojih se oni uzimaju. Tako se pokazalo da tradicionalana sekstantska biopsija, kojom se uzimalo šest uzoraka – po dva iz baze, sredine i apeksa prostate, ne zahvaća ni 30% tumora.

Potom je rađena studija uzimanja osam uzoraka, koja je uz lateralnu sekstantsku biopsiju uzimala i uzorke iz sredine prostate – lijevo i desno medijalno. Studija pet regija uključuje standardnu sekstantsku biopsiju te po dvije lateralne biopsije sa svake strane i tri biopsije u samoj sredini prostate, ali je ova metoda imala i do 80% jakih hematurija zbog centralnih biopsija. Studija uzimanja deset uzoraka je uz standardnih šest uključivala i lateralne periferne zone, koje su povećale otkrivanje karcinoma za 14%. Naime, pokazalo se da je među bolesnicima s karcinomom koji su promašeni rutinskom sekstantskom biopsijom, njih 77% otkriveno lateralnim biopsijama.

Trenutačno se većina autora slaže da je optimalan broj uzoraka 8 ili 10, čime se otkriva 95% karcinoma, no kod prostata većih od 50 cm^2 preporučuje se uzeti 12 uzoraka.[12]

Danas je standardna metoda transrektalna biopsija prostate vođena transrektalnom ultrazvučnom sondom od 5 do 7,5 Hz uz igle 18 G s pištoljem za biopsiju.

Karcinom prostate je u većini slučajeva spororastući tumor. Pri postavljanju dijagnoze metastaze ima više od 50% bolesnika. Liječenje bolesnika, osim o stadiju osnovne bolesti u trenutku otkrivanja, ovisi i o daljem očekivanom trajanju bolesnikova života, pa se tako kod bolesnika mlađih od 70 godina i dobra općeg stanja, kojima je PSA < 20 ng/ml, a tumor se klasificira kao T1T2, indicira radikalna prostatektomija. Kod ostalih bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti ili zahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima uz antiandrogenu hormonalnu terapiju potrebno je i radioterapijsko liječenje.

Radioterapija ili brahiterapija su metode izbora u svih bolesnika s dobro i srednje diferenciranim tumorima u stadiju T1T2T3 bez znakova diseminirane bolesti.[13] Da bi radioterapija bila uspješna, daju se visoke doze zračenja uglavnom između 65 i 75 Gy u trajanju od 6 do 8 tjedana. Lokalni relaps ili rezidualna bolest nakon radikalne kirurgije efikasnije se kontroliraju radioterapijom. Radikalna prostatektomija u odnosu na radikalnu iradijaciju ima bolje rezultate u izlječenju bolesti.[13]

Način liječenja, dakle, ovisi o brojnim čimbenicima, no mogli bismo zaključiti kako je u bolesnika kod kojih postoji visoki rizik da će umrijeti od raka prostate ili da će se simptomi brzo pojaviti indicirano neodgodivo radikalno lokalno liječenje – bilo kirurško ili radioterapijsko. No s obzirom na niski stupanj zloćudnosti i vrlo polaganu progresiju ove bolesti, u starijih bolesnika s prethodnim ozbiljnim srčanim, neurološkim ili drugim bolestima možemo odustati od bilo kakvog neposrednog liječenja i podvrgnuti ih samo brižljivoj opservaciji (»watchfull waiting«).[2]

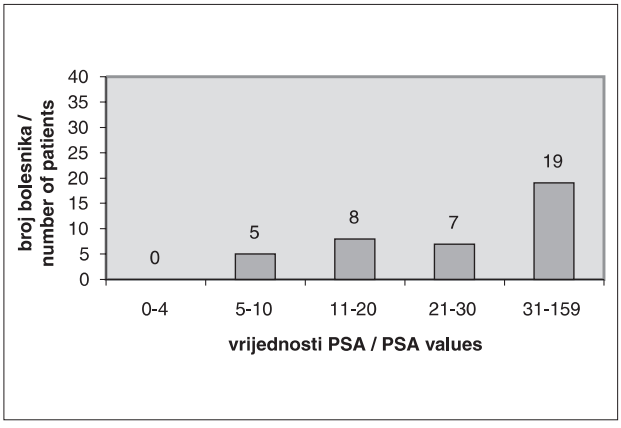
Ovim radom želimo prikazati broj liječenih bolesnika, kao i način liječenja u Županijskoj bolnici Čakovec. Dalje praćenje bolesnika je u tijeku.

Metode

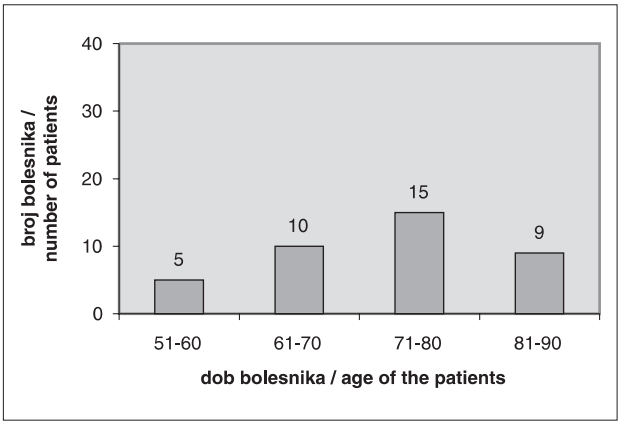
Ispitanici: Temeljem retrospektivne studije bolesnika starijih od 50 godina pregledanih na Urološkom odsjeku Odjela za kirurgiju ŽB Čakovec u razdoblju od siječnja 2002. godine do siječnja 2004. godine izdvojeno je 70 bolesnika u kojih je postojala sumnja na karcinom prostate. Iz dokumentacije tih bolesnika (povijesti bolesti, otpusna pisma, operacijski i ambulantni protokoli) analizirani su provedeni dijagnostički postupci i provedena terapija.

Postupci: Svi bolesnici obrađeni su uobičajenim postupcima koje provodimo u Urološkoj poliklinički-konzilijarnoj službi ŽB Čakovec:

- klinički urološki pregled (anamneza i klinički status) te transabdominalni (sonda 4,0 – 5,1 Hz) i transrektalni (biplanarna endosonda 7,5 Hz) UZ
- laboratorijske pretrage: PSA, f/t PSA (slika 1)



Slika 1. *Vrijednosti PSA kod bolesnika*
Figure 1. *PSA values in patients*



Slika 2. *Broj pozitivnih biopsija za bolesnike određene životne dobi*
Figure 2. *Number of positive biopsies in particular age groups*

– PHD materijala koji je dobiven biopsijom prostate (12 polja) s biopsijskom iglom 18G s pomoću pištolja za biopsiju (slika 2)
– nakon verifikacije karcinoma prostate učinjene su i dodatne pretrage CT i scintigrafija kostiju.

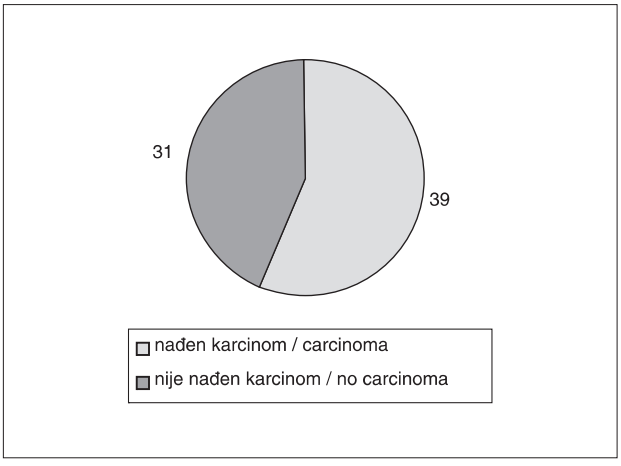
Rezultati

Retrospektivnom analizom iz ukupnog broja pregledanih bolesnika starijih od 50 godina, temeljem laboratorijskih nalaza (PSA, f/t PSA) te kliničkog pristupa (pregled te transabdominalni i transrektalni UZ) odabrano je 70 bolesnika u kojih je postojala sumnja na karcinom prostate. Njima smo napravili biopsiju prostate (12 polja). PHD-analizom materijala dobivenih biopsijom nađen je karcinom prostate kod 39 bolesnika (slika 3).

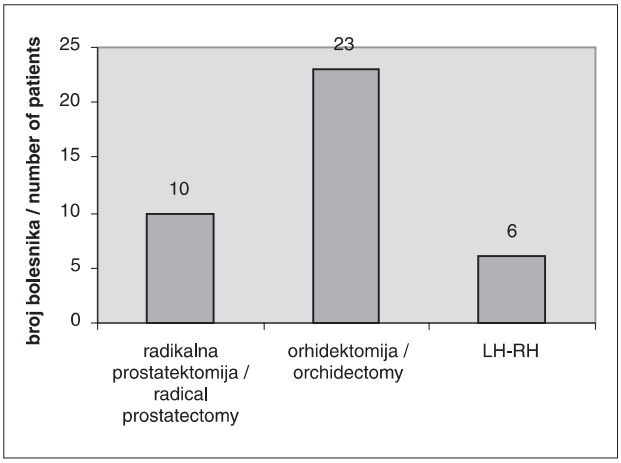
Spomenutom pretragom određeni su stadiji bolesti pojedinih ispitanika. Dodatnom CT analizom u ovih smo bolesnika utvrdili proširenost osnovne bolesti.

Od 39 bolesnika kod kojih je nađen karcinom prostate, njih 10 bilo je sa stadijem bolesti T1, T2 i PSA<20 ng/ml bez propagacije osnovne bolesti. Liječeni su radikalnom retropubičnom prostatektomijom s pelvičnom limfadenektomijom, od čega su četiri učinjene u našoj ustanovi.

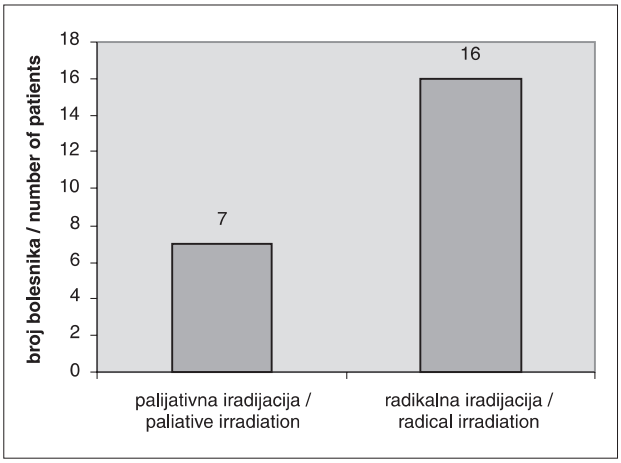
Od ostalih 29 bolesnika, 23 su liječena bilateralnom supkapsularnom orhidektomijom, a u 6 bolesnika provedena je kemijska kastracija agonistima LH-RH (*goserelin*, sc) (slika 4).



Slika 3. *Rezultati biopsija (PHD)*
Figure 3. *Biopsy results (PHD)*



Slika 4. *Broj bolesnika podvrgnut pojedinom načinu liječenja*
Figure 4. *Number of patients according to therapeutical procedure*



Slika 5. *Broj bolesnika podvrgnut pojedinoj vrsti zračenja*
Figure 5. *Number of patients according to irradiation procedure*

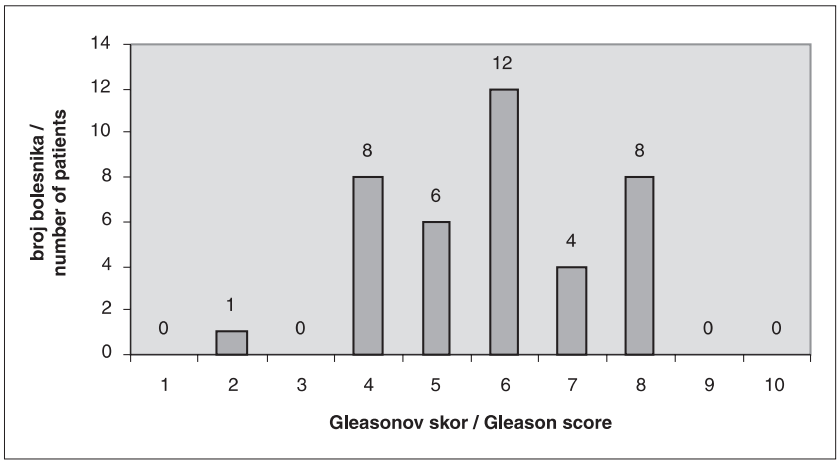
U 3/31 bolesnika u kojih je biopsija bila negativna karcinom prostate nađen je nakon provedene transuretralne elektroresekcije organa. 16 bolesnika sa stadijem T2 koji su imali kontraindikacije za radikalnu retropubičnu prostatektomiju upućeno je na radikalnu iradijaciju (slika 5).

Scintigrafskim ili rentgenskim pregledom kostiju u 7 bolesnika pronađena je proširenost osnovne bolesti i upućeni su na palijativnu iradijaciju s linearnim akceleratorom – MEVATRON (slika 5). Prosječna dob liječenih bila je 72 godine (51–90), uz Gleasonov skor 6,12 te prosjek PSA 32,4 (5,2–159) (slika 6).

Rasprava

Karcinom prostate je najčešći maligni tumor muškaraca iznad 65 godina života. S obzirom na rastuću starost populacije očekuje se i daljnji porast učestalosti zloćudnog tumora prostate. Za plansko liječenje karcinoma prostate nužno je utvrditi dob i opće stanje bolesnika, dokazati dijagnozu s pomoću histološkog ili citološkog nalaza te utvrditi maligni potencijal tumora. Pristupajući planskoj terapiji karcinoma prostate, bitno je razdvojiti tri grupe bolesnika.

U prvoj skupini su bolesnici čiji nalaz zahtijeva radikalnu prostatektomiju. Preduvjet je dobro opće stanje koje dopušta



Slika 6. *Broj bolesnika za pojedine vrijednosti Gleasonova skora*

Figure 6. *Number of patients for particular Gleason score*

kirurški zahvat te očekivano trajanje života još bar 10 godina. Nalaz mora biti lokalizirana bolest, s PSA manjim od 20 ng/ml bez regionalnih i udaljenih metastaza. Kod takvih bolesnika moguće je potpuno izlječenje. Naravno da je i u tom stadiju izbor liječenja radikalna iradijacija.

U drugoj grupi su bolesnici s uznapredovalom bolešću. Toj grupi pripadaju bolesnici čiji je karcinom probio granice prostate te imaju regionalne ili udaljene metastaze. Oni čine većinu oboljelih od karcinoma prostate. Kod njih nije moguće izlječenje, već se terapijom može usporiti napredovanje bolesti, kao i olakšati simptomi.

U trećoj grupi su bolesnici s takozvanom stacionarnom bolešću. To su bolesnici kod kojih pokazatelji upućuju na inaktivni karcinom i to su obično bolesnici starije dobne grupe (iznad 80 godina). Kod njih se, osim redovitih kontrola, ne bi trebalo provoditi drugo liječenje.

Naša je težnja da se u urološkoj ambulanti što ranije dijagnosticira karcinom prostate, i to u početnoj fazi kada je potpuno izlječenje moguće. Nažalost, još uvijek se bolesnici upućuju iz ambulante opće medicine u uznapredovalim fazama neprepoznate karcinomatozne bolesti.

Stoga je i prosječna dob liječenih bolesnika relativno visoka (slika 2), kao i vrijednosti PSA koji korelira sa stupnjem proširenosti bolesti.

Provedenom studijom među svim pregledanim muškarcima starijim od 50 g. koji su se javili u našu ambulantu, kod njih 39 dijagnosticiran je karcinom prostate, što je podjednako s učestalošću ove bolesti u svijetu.

Samo angažiranim pristupom, bilo stalnom edukacijom liječnika opće medicine, bilo bolesnika preko javnih tribina ili glasila, možemo utjecati na rano detektiranje bolesti a time i izlječenje bolesnika te time i smanjiti troškove liječenja. Svi muškarci iznad 50. godine života trebali bi doći na preventivni pregled u urološku ambulantu.

Zaključak

Provedena retrospektivna analiza postupaka dijagnosticiranja bolesti i provedenog liječenja bolesnika u ŽB Čakovec ukazuje da su provedeni dijagnostički postupci te provedeni postupci liječenja bili u razini uobičajenih kliničkih pristupa u nas i u svijetu. Samo rano otkrivanje bolesti može dovesti do uspješnog liječenja. Stoga kod svih bolesnika upućenih u urološku ambulantu u dobi iznad 50 godina treba tražiti i isključiti postojanje neoplastičkog procesa prostate.

LITERATURA

1. *Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM*. Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. Cancer 1994;73:1704–7.
2. *Mršić-Krmpotić Z, Roth A i sur.* Internistička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, str 405–407.
3. *Boring CC, Squires TS, Tong T*. Cancer statistics, 1992. Cancer 1992; 42:19–39.
4. *Wingo PA, Tong T, Bolden S.* Cancer statistics, 1995. Cancer J Clin 1995;45:8–31.
5. *Brawn PN.* The dedifferentiation of prostate cancer. Cancer 1983;52: 246–5l.
6. *Gaeta JF, Englander LC, Murphy GP*. Comparative evaluation of the National Prostatic Cancer Treatment Group and Gleason system for pathologic grading of primary prostatic cancer. Urology 1986;27:306–8.
7. *McNeal JE, Bostwick DG.* Intraductal dysplasia: A pre-malignant lesion of the prostate. Hum Pathol 1986;17:64–71.
8. *Epstein JI.* Prostatic intraepithelial neoplasia. Adv Anat Patholog 1994; 1:123–34.
9. *Benson MC.* Prostate specific antigen J Urol 1994;152:2046–8.
10. *Walsh PC i sur.* Campbell's Urology. Phyladelphia: WB Saunders Company; 1998, str 2520–2529.
11. *Chon CH i sur.* Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. J Urol 2002;167:2457.
12. *Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, i sur.* A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite biopsy strategy. J Urol 2000;163 (1):152–7.
13. *Pilepich MV i sur.* Phase III radiation therapy oncology group (ROTG) trial 86–10 of androgen adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1243.