



VODIČ ZA KARCINOM PROSTATE

2017.

DOM ZDRAVLJA MOSTAR
OBITELJSKA MEDICINA

UVOD

Karcinom prostate je javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama. Najčešće se javlja u muškaraca starije životne dobi. Kako se udio starijih u općoj populaciji i očekivano trajanje života stalno povećavaju, a dijagnostika sve šire koristi i broj dijagnosticiranih karcinoma prostate postaje sve veći (1). U Republici Hrvatskoj je karcinom prostate bio po učestalosti treći najčešći tumor u muškaraca (iza karcinoma pluća i kolorektuma), a prema novim podacima Nacionalnog registra za rak na drugom je mjestu (iza karcinoma pluća) (2). Zastupljen je sa 16 % u ukupnoj incidenciji malignoma u osoba muškoga spola (3). Najvažniji čimbenici rizika za pojavu ovoga tumora su dob (> 65 godina), rasa (crna nosi najveći, a azijska najmanji rizik) i pozitivna obiteljska anamneza (karcinom prostate u brata ili oca povećava rizik obolijevanja osobe za 2-3 puta). Manje značajni i još nedovoljno sigurno dokazani rizični čimbenici za ovu bolest jesu: spolno ponašanje (onkogeni humani papiloma virus, HPV), ekspozicija zračenju, pušenje, konzumacija alkohola, te prehrana bogata mastima, mliječnim proizvodima i crvenim mesom (4). **Iako se veliki broj karcinoma prostate dijagnosticira svake godine, smrtnost od ove bolesti je relativno mala: često je to slučajan obdukcijski nalaz i većina bolesnika umre s karcinomom prostate, a ne zbog njega.** Patohistološki su obično adenokarcinomi, vrlo rijetko sarkomi (pretežno u djece), te planocelularni ili duktalni tranzicijski karcinomi. Ovisno o stupnju diferencijacije tumorskih stanica u bioptičkom uzorku, tumorima prostate pridružuje se patohistološki gradus tzv. Gleason score koji može imati raspon vrijednosti od 2 do 10. Brojčano manji Gleasonov skor znači veći stupanj stanične diferenciranosti, manji potencijal metastaziranja i manji 10-godišnji rizik smrti (5,6). U 85 % slučajeva, karcinomi prostate lokalizirani su u perifernoj prostatičnoj zoni i ne izazivaju nikakve simptome urinarnog trakta. Bolest je dugo asimptomatska i indolentna, a prvi simptomi se jave u kasnijoj fazi bolesti (opstrukcija uretre, koštani bolovi zbog osteoblastičnih metastaza u rebra, zdjelicu ili kralježnicu) (7). Mnogo je dvojbi vezano uz: prevenciju (likopen, inhibitori 5 α reduktaze), potrebu i način provođenja probira (digitorektalni pregled \pm PSA, populacijski ili oportunistički), te načine liječenja karcinoma prostate.

Opcije liječenja uključuju: pažljivo čekanje i praćenje (engl. watchful waiting), brahiradioterapiju, vanjsko zračenje, prostatektomiju, antiandrogensko medikamentno ili kirurško liječenje ili kombinaciju ovih načina. Pitanja koja se sve češće pojavljuju u kliničkoj praksi jesu: ima li smisla sustavni probir populacije na karcinom prostate korištenjem biokemijskog biljega prostata specifičnog antigena, PSA (s obzirom na slabu osjetljivost i stopu lažno pozitivnih rezultata); je li smisleno rano otkrivanje ovog tumora koji je u pravilu spororastući i po biološkom ponašanju gotovo benignan, a vrlo rijetko brzorastući i agresivan; produljuju li radikalne kirurške tehnike život bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate u usporedbi s metodom čekanja i praćenja, koje opcije liječenja preporučiti bolesniku s ranim karcinomom prostate i treba li ih uopće preporučiti budući da lokalizirani karcinom prostate zapravo nema utjecaja na duljinu trajanja života? U svjetlu bolesniku usmjerene skrbi (engl. patient centered care) i potrebe zajedničkog informiranog odlučivanja u procesu liječenja, liječnik za okvir takvog odlučivanja treba koristiti najbolje dokaze proizašle iz metodološki kvalitetnih studija (8). Prema Oxfordskoj piramidi medicine utemeljene na dokazima (engl. evidence based medicine, EBM) u hijerarhiji i snazi dokaza prednjače sustavni pregledni članci (engl. systematic reviews, SR) proizašli iz randomiziranih kontroliranih studija (RCS) (9). **Cochrane sustavni pregledni članci smatraju se zlatnim standardom u kategoriji sustavnih pregleda** zbog njihove sveobuhvatnosti (sve relevantne baze podataka i „siva“ literatura se pretražuju bez jezičnog ograničenja), objektivnosti (barem dva istraživača samostalno uključuju literaturu i ekstrahiraju podatke prema unaprijed dei niranim kriterijima), kritičnosti (detaljno se analizira moguća pristranost u istraživanjima), samostalnosti (autori sustavnih preglednih članaka Cochrane ne smiju biti inancirani od farmaceutske industrije), recentnosti (SR se obnavljaju svake 3 godine) i relevantnosti [u postupak odabira teme i pripreme članka uključuju se i pacijenti i njihove udruge te pripremaju sažetci na jednostavnom jeziku (engl. plain language summaries)]. Cochrane SR se objavljuju u bazi sustavnih preglednih članaka (engl. Cochrane Database of Systematic Reviews) čiji su sažetci dostupni on line na mrežnim stranicama časopisa knjižnica Cochrane (engl. Cochrane Library) (10,11). U svjetlu navedenog, **pri odlučivanju o liječenju bolesnika s karcinomom prostate pristup treba biti individualiziran uz uvažavanje stadija i gradusa tumora, ali i životne dobi bolesnika, njegovog općeg stanja i komorbidnosti, kao i bolesnikovih osobnih stavova i želja.**

PROBIR NA KARCINOM PROSTATE

Ilić, Neuberger, Djulbegović i Dahm u SR objavljenom 2013. godine, analizirali su učinkovitost postupka probira (PSA ± digitorektalni pregled) na karcinom prostate. Razmatrali su i učinak probira na specifični mortalitet (od karcinoma prostate) i opći mortalitet (od svih uzroka), kao i moguće nuspojave probira te učinke na kvalitetu života bolesnika. Nakon meta-analize podataka RCS-a nije se prikazala statistički značajna razlika u smrtnosti od karcinoma prostate, osim u jednom istraživanju u kojem je iznosila 21 % za muškarce dobi 55-69 godina. S druge strane, probir je povećavao rizik nepotrebne dijagnostike i nesvrhovitog liječenja (engl. overdiagnosis and hypertherapy) uz povećan rizik nuspojava: erektilne disfunkcije, krvarenja, infekcije, boli, pneumonije i urinarne inkontinencije. Zaključak autora je da **rutinski probir na karcinom prostate nije opravdan, a u muškaraca s očekivanim trajanjem života 10-15 godina je i posve nekoristan** (12).

PREVENCIJA KARCINOMA PROSTATE

Ilić, Forbes i Hased načinili su 2011. godine SR pregledavši RCS o upotrebi likopena, antioksidansa koji bi mogao koristiti u prevenciji karcinoma prostate. Meta-analizom međutim nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji PSA među skupinama koje su dobivale likopen odnosno placebo. Zaključak autora je da **nema dokaza o učinku likopena na prevenciju karcinoma prostate** (13). Wilt i sur. u SR članku iz 2012, istraživali su uporabu inhibitora 5 α reduktaze kao mogućih lijekova za kemoprevenciju karcinoma prostate. Zaključili su da: **inhibitori 5 α reduktaze smanjuju rizik karcinoma prostate, ali mogu povećati rizik karcinoma s višim Gleasonovim skorom u bolesnika koji su redovito podvrgnuti probiru određivanjem koncentracije PSA i digitorektalnim pregledom**. Taj učinak je bio konzistentan neovisno o dobi, rasi i obiteljskoj anamnezi, ali ograničen na muškarce s početnim PSA < 4 ng/mL (14).

LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE

Peinemman i sur. u svom SR iz 2011. uspoređivali su učinkovitost niskodozne **brahiradioterapije i radikalne prostatektomije** u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate. **Razlike u petogodišnjem preživljenju bez bolesti među ovim dvjema terapijskim metodama nije bilo, ali su bolesnici liječeni radioterapijom rjeđe imali urinarnu inkontinenciju, a operirani rjeđe patili od urinarne iritacije** (sve promatrano nakon 6 mjeseci od provedenog zahvata). Zaključuju da se **lokalizirana brahiradioterapija ugrađivanjem radioaktivnih izvora u prostatu čini razumnom alternativom radikalnoj prostatektomiji u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate** (15). Daily i sur. u SR iz 2011. proučili su istraživanja o primjeni radioterapije odmah nakon radikalne prostatektomije u bolesnika s karcinomom prostate koji se proširio izvan kapsule žlijezde, preko reznih rubova i/ ili u sjemenske mjehuriće. Pritom nisu pronašli jasne dokaze treba li takve bolesnike odmah postoperacijski zračiti ili ih pratiti i rukovoditi se povećanjem koncentracije serumskog PSA pa sukladno tomu naknadno podvrgnuti zračenju. Zaključuju da **zasad nema dokaza o prednosti ranog postoperacijskog zračenja bolesnika s visokim rizikom recidiva karcinoma prostate u usporedbi s praćenjem PSA i njihovim naknadnim zračenjem** (16). U SR Hegartyjeve i sur. 2012., uspoređivane su tehnike liječenja lokaliziranog karcinoma prostate radikalnom prostatektomijom u usporedbi s čekanjem i praćenjem. Zbog metodološki nedovoljno kvalitetnih studija nisu se mogli izvući konačni zaključci, no prikazali su se pozitivni učinci radikalne prostatektomije u mlađih muškaraca (dobi <65 godina), ali uz povećani rizik erektilne disfunkcije i urinarne inkontinencije. Zaključuju da se **zasad ni jednoj ni drugoj tehnici ne može dati prednost u liječenju lokaliziranog karcinoma prostate**. Potrebno je naknadno analizirati rezultate RCS koje su trenutno u tijeku. Shelley i sur. u svom SR iz 2012. proučili su učinak relativno novog postupka liječenja smrzavanjem (krioterapijom) za lokalizirani karcinom prostate. Zaključuju da je krioterapija obećavajuća metoda liječenja lokaliziranog karcinoma prostate, ali broj studija je **zasad nedovoljan za čvrst i nedvojbjen zaključak** (18). U liječenju uznapredovalog karcinoma prostate (stadiji T3 i T4), androgenska supresija s ciljem smanjenja koncentracije serumskog testosterona jest kamen temeljac liječenja. De

Conti i sur. su u SR iz 2012. uspoređivali intermitentnu s kontinuiranom androgenskom supresijom u ovih bolesnika.

Zaključili su da nisu našli da je ijedna od dvije metode supresije bila učinkovitija, a neki ograničeni dokazi pokazuju da bi intermitentna primjena mogla biti jednako učinkovita kao kontinuirana, ali uz manje nuspojave (19). Što se tiče početka androgenske supresije u ovih pacijenata (odmah ili odgođeno), Wilt i sur. su u svom SR iz 2011. zaključili da rana supresija smanjuje progresiju uznapredovalog karcinoma prostate i napredovanje bolesti, te malo (ali statistički značajno) produljuje preživljenje bolesnika, no za konačnu procjenu potrebna su dodatna istraživanja (20). U SR Kunatha i sur. iz 2014. uspoređivalo se liječenje nesteroidnim antiandrogenima u monoterapiji s kastracijom (medikamentnom ili kirurškom - orhidektomijom) u bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate. Zaključak autora: nesteroidni antiandrogeni su manje učinkoviti od kastracije u pogledu duljine preživljenja i kliničke progresije, uz veću učestalost neželjenih nuspojave (21). Učinak maksimalne androgenske blokade uporabom antiandrogena u kombinaciji s medikamentnom ili kirurškom kastracijom u bolesnika na preživljenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate u usporedbi s isključivo kastracijom, bio je predmet interesa Schmitta i sur. u njihovu SR iz 2011. Zaključuju da maksimalna androgenska blokada ima skroman učinak na preživljenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate, ali po cijenu povećane učestalosti nuspojave i značajno umanjene kvalitete života. U liječenju mnogih malignih bolesti primjenjuje se neoadjuvantno liječenje (kao inicijalno, s ciljem smanjenja veličine tumora kako bi se učinio operabilnim), kao i ono adjuvantno (nakon kirurškog zahvata, s ciljem odstranjenja mikrometastaza) (22). Učinak neo-adjuvantnog i adjuvantnog hormonskog liječenja bolesnika s lokaliziranim i lokalno uznapredovalim karcinomom prostate uspoređen je u SR Kumara i sur. iz 2009. godine. Zaključak autora: Hormonsko liječenje kombinirano s prostatektomijom ili zračenjem ima značajne pozitivne učinke u bolesnika s lokaliziranim i lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Neoadjuvantno hormonsko liječenje pomaže lokalnu kontrolu bolesti i povećava kvalitetu života, dok adjuvantno uz lokalnu kontrolu značajno pridonosi i preživljenju bolesnika. Dodatna istraživanja su potrebna za precizno određivanje doziranja i duljine trajanja hormonskog liječenja (23). Shelley i sur. u svom SR iz 2012. proučili su učinak

relativno novog postupka liječenja smrzavanjem (krioterapijom) za lokalizirani karcinom prostate.

Zaključuju da je krioterapija obećavajuća metoda liječenja lokaliziranog karcinoma prostate, ali broj studija je zasad nedovoljan za čvrst i nedvojben zaključak, o čemu valja obavijestiti bolesnike sklone ovoj terapijskoj opciji (24). I upotreba bifosfonata u bolesnika s koštanim metastazama karcinoma prostate čini se da je učinkovita (SR Yuena i sur. iz 2010.). Zaključuju da **bifosfonati smanjuju bol i incidenciju koštanih fraktura u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate**. No, u različitim istraživanjima analiziranim u ovom SR, sutori su koristili različite ljestvice za procjenu boli, što je otežalo mogućnost čvrstog zaključivanja (25). Biopsihosocijalni aspekti u bolesnika s karcinomom prostate Parahoo i skupina suradnika prikazala je u svom SR iz 2013. skroman i kratkotrajan učinak psihosocijalnih intervencija (kognitivno-bihevioralnih, psihoedukacijskih, suporta i savjetovanja) na kvalitetu života bolesnika s karcinomom prostate (26).

Praćenje tijeka bolesti

U <u>asimptomatskih</u> pacijenta PSA i DRE: 3, 6 i 12 mjeseci nakon tretmana, nakon toga svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine, nakon toga na godišnjem nivou.	B
Nakon RP, vrijednosti PSA >0.2 <u>ng/ml</u> mogu ukazati na <u>reziduum</u> ili ponovno javljanje bolesti.	B
Nakon zračne terapije, povećanje PSA >2 <u>ng/ml</u> PSA, predstavlja najpouzdaniji znak <u>perzistiranja</u> ili ponovnog javljanja bolesti.	B
<u>Palpabilni nodus</u> i povećanje PSA mogu biti znaci lokalnog recidiva bolesti	B
Detekcija lokalnog recidiva biopsijom- samo u slučajevima kad bi to utjecalo na plan liječenja	B
Metastaze se mogu detektirati CT/MRI <u>zdjelicee</u> ili scintigrafijom kostiju. U <u>asimptomatskih</u> pacijenata ova snimanja se mogu zanemariti ukoliko je PSA < 20 <u>ng/ml</u> .	C
Rutinska scintigrafija kostiju i druge <u>imidžing</u> metode se ne preporučuju u <u>asimptomatskih</u> pacijenata. Ukoliko pacijent ima bol u kostima, scintigrafija skeleta se razmatra neovisno o vrijednosti PSA.	B

ZAKLJUČAK

Karcinom prostate je česti maligni tumor osoba starije dobi, koji zauzima značajan udio u morbiditetu, ali vrlo malen u mortalitetu. Primarna prevencija ove bolesti nije moguća. **U sekundarnoj prevenciji koriste se: određivanje koncentracije PSA i digitorektalni pregled. Nema jasnih dokaza da je rutinski probir populacije na karcinom prostate korištenjem PSA opravdan ni da spašava živote, a u muškaraca s očekivanim trajanjem života 10-15 godina je potpuno nekoristan uz povećani rizik pretjerane dijagnostike i nesvrhovitog liječenja. Digitorektalni pregled je nestandardizirana metoda koja umnogome ovisi o liječniku koji je izvodi, nedovoljno je točna i slabe prediktivne vrijednosti u slučaju pozitivnog nalaza. Utemeljeno na dosadašnjim dokazima EBM-a, nije opravdan masovni/populacijski probir na karcinom prostate. Treba provoditi individualizirani/oportunistički probir u muškaraca dobi 55-69 godina, uvijek potpuno informirajući i vodeći računa o mogućim koristima i štetnostima toga postupka.**

L I T E R A T U R A

1. GLOBOCAN 2008 Fast stats: Estimated age-standardized incidence and mortality rates. Geneva: WHO, 2008.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012. Bilten br. 37. Zagreb, 2014.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2013). Incidencija i mortalitet raka u Hrvatskoj 2011. Bilten br. 36. Zagreb, 2013.
4. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX i sur. Epidemiology of prostate cancer: current status. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19: 85-92.
5. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. J Urol 1974; 11: 58-64.
6. Graefen M. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer-a multi-institutional update. Aktuell Urol 2004; 35: 377-8.
7. Gnanapragasam VJ, Kumar V, Langton D i sur. Outcome of transurethral prostatectomy for the palliative management of lower urinary tract symptoms in men with prostate cancer. Int J Urol 2006; 13: 711-15.
8. Committee on Quality of Health Care in America. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
9. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [stranici pristupljeno 21.lipnja 2016].
10. <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/> [stranici pristupljeno 10.lipnja 2016].
11. <http://www.cochranelibrary.com/> [stranici pristupljeno 17. lipnja 2016].

12. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M i sur. Screening for prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews.2013;1. Art No: CD004720.
13. Ilic D, Forbes KM, Hased C. Lycopene for the prevention of prostate cancer (Review).Cochrane Database of Systematic Reviews.2011;11. Art No: CD008007
14. Wilt T, MacDonald R, Haggerty K i sur. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention 2012 (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews.2012;2. Art No: CD05842.
15. Peinneman F, Grouven U, Hemkens LG i sur. Low-dose brachytherapy for men with localized prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 7.Art No.: CD008871.
16. Daly T, Hickey BE, Lehman M i sur. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer (Review).Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 12. Art No: CD007234.
17. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E i sur. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 2. Art No: CD05404.
18. Shelley M, Harrison C, Coles B i sur. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4. Art No: CD04194.
19. De Conti P, Attalah AN, Arruda HO i sur. Intermittent versus continuous suppression for prostatic cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 2. Art No: CD03983.
20. Wilt T, Nair B, MacDonald R i sur. Early versus def erred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 5. Art No: CD02497.
21. Kunath F, Grobe HR, Rucker G i sur. Non steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration

monotherapy for advanced prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 12. Art No: CD07668.

22. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J i sur. Maximal androgene blockade for advanced prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 5. Art No: CD00493.

23. Kumar S, Shelley M, Harrison C i sur. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4. Art No: CD04701.

24. Shelley M, Wilt T, Coles B i sur. Cryotherapy for localised prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 2. Art No: CD03955.

25. Yuen KK, Shelley M, Sze MW i sur. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; 2. Art No: CD04994.

26. Parahoo K, McDonough S, McCaughan E i sur. Psychosocial interventions for men with prostate cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 12. Art No: CD008529.

IZVOR:

- Vrdoljak D. PREGLEDNI ČLANCI SUSTAVA COCHRANE O KARCINOMU PROSTATE. ACTA MED CROATICA, 70 2016.257-262