

Dijagnostika i epidemiologija karcinoma prostate - tridesetpetogodišnje iskustvo

Valenčić, Maksim

Doctoral thesis / Disertacija

2009

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:181222>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Maksim Valenčić

DIJAGNOSTIKA I EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA
PROSTATE - TRIDESETPETOGODIŠNJE ISKUSTVO

Doktorska disertacija

Rijeka, 2009.

Mentor disertacije: prof. dr. sc. Željko Fučkar, dr. med.

Doktorska disertacija obranjena je dana na Medicinskom fakultetu u

Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1.

2.

3.

4.

5.

Disertacija ima 169 listova.

UDK: 616.65-006-071 616.65-006-036.22

“Onaj koji uvijek ostaje vjeran nadi bolji je čovjek: bojažljivac ne izdrži.”

Euripid

Zahvaljujem mojem mentoru, *prof. dr. sc. Željku Fučkaru*, predstojniku Klinike za urologiju Kliničkoga bolničkoga centra Rijeke, za njegovu iznimnu pomoć i vrijedne savjete tijekom izrade ovoga rada. Također zahvaljujem administrativnom osoblju Klinike za urologiju i medicinskim sestrama Urološke ambulante, Zavodu za patologiju Medicinskoga fakulteta u Rijeci i Odjelu socijalne medicine, Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo, Primorskogoranske županije, na njihovoj svesrdnoj pomoći u prikupljanju neophodne dokumentacije.

SADRŽAJ

SAŽETAK	8
ABSTRACT	11
1. UVOD	14
1.1. POVIJEST	17
1.2. ANATOMIJA	19
1.2.1. EPITELNE STANICE.....	21
1.2.2. STROMALNE STANICE I EKSTRACELULARNI MATRIKS.....	22
1.2.3. KONTROLA RASTA PROSTATE	22
1.2.3.1. ENDOKRINI ČIMBENICI.....	23
1.2.3.2. ČIMBENICI RASTA.....	24
1.2.3.3. STROMALNO-EPITELNE INTERAKCIJE.....	27
1.2.4. SEKRETORNI PROTEINI PROSTATE.....	30
1.3. BOLESTI PROSTATE	32
1.3.1. BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE.....	32
1.3.2. RAK PROSTATE.....	34
1.4. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAK PROSTATE	35
1.4.1. DEMOGRAFSKI ČIMBENICI RIZIKA.....	36
1.4.1.1. STAROST.....	36
1.4.1.2. RASNI ČIMBENICI RIZIKA.....	36
1.4.2. HORMONSKI ČIMBENICI I ČIMBENICI POVEZANI S NAČINOM ŽIVOTA.....	37
1.4.2.1. HORMONSKI ČIMBENICI RIZIKA.....	37
1.4.2.2. PREHRAMBENE NAVIKE.....	38

1.4.2.3. PRETILOST.....	39
1.4.2.4. FIZIČKA AKTIVNOST.....	39
1.4.2.5. ZANIMANJE.....	40
1.4.2.6. KRONIČNA UPALA.....	40
1.4.2.7. SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI.....	41
1.4.2.8. UČESTALOST SPOLNIH ODNOSA.....	41
1.4.2.9. VAZEKTOMIJA.....	42
1.4.2.10. BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE.....	42
1.4.2.11. IZLAGANJE IONIZIRAJUĆEM ZRAČENJU.....	42
1.4.2.12. OSTALI ČIMBENICI.....	42
1.4.3. GENETSKI ČIMBENICI.....	43
1.4.3.1. SNAŽNO PENETRIRAJUĆI BILJEZI.....	43
1.4.3.2. OBIČNI SLABO PENETRIRAJUĆI BILJEZI.....	43
1.4.3.3. BIOSINTEZA I MEHANIZAM METABOLIZIRANJA ANDROGENA.....	44
1.4.3.4. ČIMBENICI RASTA I NEANDROGENI HORMONSKI MEHANIZAM.....	40
1.4.3.5. MEHANIZAM METABOLIZIRANJA KARCINOGENA....	45
1.4.3.6. MEHANIZMI ZA POPRAVAK DNK	45
1.4.3.7. KRONIČNI UPALNI MEHANIZAM.....	45
1.4.3.8. ANGIOGENETSKI MEHANIZAM.....	46
1.4.3.9. BIOLOŠKI MEHANIZMI U SVEZI S PREHRAMBENIM NAVIKAMA.....	46
1.5. DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE.....	47

1.5.1. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE.....	47
1.5.1.1. TUMORSKI BILJEZI.....	47
1.5.1.2. TRANSREKTALNA SONOGRAFIJA PROSTATE (TRUS).....	49
1.5.1.3. BIOPSIJA PROSTATE.....	50
1.5.2. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA KARCINOMA PROSTATE.....	51
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	60
3. ISPITANICI I METODE RADA.....	61
4. REZULTATI.....	64
4.1 OPĆI DIO.....	64
4.1.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST.....	64
4.1.2. DOB ISPITANIKA	67
4.1.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI RAKA PROSTATE.....	69
4.1.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI	74
4.1.5. BOLESNICI S METASTAZAMA.....	77
4.2. RAZDOBLJE OD 1973. – 1984. GODINE.....	79
4.2.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST.....	79
4.2.2. DOB.....	81
4.2.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI TUMORA.....	82
4.2.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI	83
4.2.5. BOLESNICI S METASTAZAMA.....	84
4.3. RAZDOBLJE OD 1985. – 2000. GODINE.....	85

4.3.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST.....	85
4.3.2. DOB ISPITANIKA	88
4.3.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI TUMORA.....	89
4.3.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI	90
4.3.5. BOLESNICI S METASTAZAMA.....	91
4.4. RAZDOBLJE OD 2001. – 2007. GODINE.....	92
4.4.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST.....	92
4.4.2. DOB ISPITANIKA	95
4.4.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI TUMORA.....	96
4.4.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI	97
4.4.5. BOLESNICI S METASTAZAMA.....	98
5. RASPRAVA	100
5.1. RAZDOBLJE OD 1973.-1984.....	105
5.2. RAZDOBLJE OD 1985.-2000	107
5.3. RAZDOBLJE OD 2001.-2007.	110
6. ZAKLJUČCI	113
7. LITERATURA.....	115
8. ŽIVOTOPIS.....	124

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA bio je proučiti epidemiologiju karcinoma prostate od 1972. do 2007. u Primorskogoranskoj županiji i pokazati postoji li povezanost između uvođenja novih dijagnostičkih metoda i promjena epidemioloških parametara karcinoma prostate. Osim toga, trebalo je utvrditi utječu li promjene epidemioloških značajki karcinoma prostate na izbor načina liječenja, ispitati da li dolazi do promjena u patohistološkim i biološkim karakteristikama karcinoma prostate kroz 35 godišnje razdoblje te postoji li povezanost između javnozdravstvene osviještenosti i ranoga otkrivanja karcinoma prostate.

ISPITANICI I METODE: naši ispitanici, njih 1967, bili su bolesnici s rakom prostate dijagnosticiranim na području današnje Primorskogoranske županije (PGŽ), u razdoblju od 1973.-2007. godine. Na temelju dviju naglih promjena incidencije, 1985. i 2001. godine, učinjena je podjela 35-godišnjega razdoblja na tri dijela, koji su uspoređeni međusobno, i to prvi, od 1973.-1984., drugi, od 1985.-2000. i treći dio, od 2001.-2007. godine. Učinjena je usporedba incidencije i smrtnosti u raka prostate, kako između tri razdoblja, tako i s podacima za cijelu Republiku Hrvatsku (RH), zatim prosječne starosti bolesnika i stupnja diferenciranosti tumora, odnosa simptomatskih i nesimptomatskih bolesnika i učestalosti bolesnika s metastazama.

REZULTATI: Od 1973.-2007. dobno standardizirana incidencija raka prostate u PGŽ porasla je od 3,04 na 145,89/100.000 muškaraca. Iako između prosječne stope incidencije raka prostate za cijelo 35-godišnje razdoblje u PGŽ i one u RH nema značajne razlike ($P = 0,99$), posebno veliki porast, od 93,06 na 171,18/100.000 muškaraca, značajno veći od onoga u RH, zabilježen je u zadnjem, 7-

godišnjem razdoblju, od 2001.-2007. ($P = 0,0002$). Prosječna stopa smrtnosti za cijelo promatrano razdoblje od 14,13/100.000 bila je u PGŽ značajno niža od prosječne stope smrtnosti u RH s 18,05/100.000 muškaraca ($P < 0,05$). Prosječna starost novootkrivenih bolesnika s rakom prostate od 1973.-2007. bila je 70,2 ($\pm 7,9$) godine, a usporedba s tri promatrana razdoblja nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,68$). Statistički značajna bila je promjena u stupnju diferenciranosti tumora ($P < 0,05$), tako što su tijekom 35 godina dobro diferencirani tumori, koji su na početku studije bili najčešći, do kraja studije gotovo posve nestali. Ranije rijetki, umjereno diferencirani tumori postali su na kraju studije najbrojniji. Izuzimajući najmanju skupinu bolesnika, njih 18 mlađih od 49 godina, distribucija u stupnju diferenciranosti tumora po trima razdobljima, s obzirom na dobne skupine pokazala je značajnu statističku razliku ($P < 0,05$). Udio simptomatskih bolesnika pao je s početnih 100%, na oko 50% i nastavio zadnjih godina oscilirati oko te vrijednosti. Od 1973.-2007. udio pacijenata s metastazama u novootkrivenih bolesnika s rakom prostate pao je od oko 75% na vrijednosti oko 10%. Međutim, usporedo s stalnim porastom broja novootkrivenih bolesnika s rakom prostate, povećavao se je i broj onih s metastazama.

ZAKLJUČCI: Rezultati naše studije ukazuju na usku povezanost između uvođenja novih dijagnostičkih metoda i promjena epidemioloških parametara raka prostate u PGŽ. Prvi uočljivi skok incidencije, koji se je dogodio 1985., svakako treba pripisati uvođenju nove dijagnostičke metode, transrektalnoga ultrazvuka (TRUS) u dijagnostici bolesti prostate. Drugi nagli porast incidencije u PGŽ, onaj koji se je dogodio 2001., posljedica je uvođenja dvije dijagnostičke metode, koje su omogućile rano otkrivanje, još nepalpabilnih tumora prostate. To su sustavna primjena PSA testa u probiru za rak prostate i sekstant biopsija u njegovoj patohistološkoj dijagnostici.

Dokazali smo kako su tijekom promatranih 35 godina značajno porasle incidencija i smrtnost od raka prostate u PGŽ te su se promijenile njegove patohistološke značajke, ali to nije imalo utjecaja na izbor načina njegova liječenja. Tijekom promatranih 35 godina dogodile su se bitne promjene u patohistološkim značajkama raka prostate u PGŽ. U početku studije najbrojniji, dobro diferencirani tumori do kraja studije postali su vrlo rijetki, dok se je značajno povećao udio umjereno diferenciranih tumora. Smatra se kako su te promjene ponajprije posljedica iskustva patologa, njihove specijalizacije i, konačno, svjetskoga konsenzusa patologa o procjeni raka prostate. Na temelju rezultata ove studije može se s velikom sigurnošću tvrditi kako postoji značajna povezanost između javnozdravstvene osvještivosti i ranoga otkrivanja raka prostate u PGŽ.

KLJUČNE RIJEČI: Dob; Incidencija; Karcinom prostate, probir; Smrtnost; Stupanj diferenciranosti

ABSTRACT

OBJECTIVES: Our objectives were to study the epidemiology of prostate cancer in the Primorskogoranska County during 35 years, from 1972 until 2007, and show whether there has been an evident correlation between the introduction of new diagnostic methods and changes of epidemiological parameters of the prostate cancer. In addition, it has been necessary to determine whether the changes epidemiological features of prostate cancer affect the selection of treatment methods, to examine whether a change in pathohistological and biological characteristics of prostate cancer through a 35-years long period has happened. Further, our aim has been to examine whether there has been a connection between public health awareness and early diagnosis of prostate cancer.

MATERIAL AND METHODS: Our subjects were 1967 patients with prostate cancer detected within 1973-2007 in the region of the Primorskogoranska County. On the basis of two sudden changes of the incidence, in 1985 and 2001, we divided our 35-years period into three parts. The first examined period was the one from 1973-1984, the second, from 1985-2000 and the third period, from 2001-2007 year. The results in these three periods were compared with each other. We have compared the prostate cancer incidence and mortality during those three periods, as well as the data for the whole Republic of Croatia, and, finally, we compared the average age of the patients and tumor grading, the relationship between symptomatic and asymptomatic patients, and frequency of patients with metastatic disease at diagnosis.

RESULTS: The age-standardised prostate cancer incidence in the Primorskogoranska County increased within 1973-2007 from 3.04/100.000 to 171.18/100,000 males. Although the average prostate cancer incidence rates for the entire 35-year period in the Primorskogoranska County and the Republic of Croatia showed no significant difference, in the last, only 7-years long period, from 2001.-2007, there has been a large increase of the incidence in the County Primorskogoranska, from 93.06/100.000 to 171.18 / 100,000 males, significantly higher than the one in the Republic of Croatia. The average prostate cancer mortality rate throughout the examined period in the County Primorskogoranska was with 14.13/100.000, significantly lower than the average mortality rate in Croatia, with 18.05 / 100,000 males. The average age of our patients at presentation with prostate cancer, from 1973-2007 was 70.2 (± 7,9) years, and compared with three observed periods there have been no statistically significant differences ($P = 0.68$). However, a significant ($P < 0.001$) grade migration took place over the study period, principally from well differentiated to moderately differentiated tumors, and occurred across all age groups. Beside the smallest one group of our patients, 18 of them younger than 49 years, the distribution of tumor grading during all three examined periods, respecting the age groups showed a significant statistical difference (< 0.05). The symptomatic patients share dropped from initially 100% to about 50% and continued to oscillate around these values in recent years. Although the share of patients with distant metastases at presentation has been continuously falling, the real number of patients with metastatic disease during our studies has been continuously growing.

CONCLUSIONS: The results of our study indicate a close relationship between the introduction of new diagnostic methods and epidemiological parameters

changes in prostate cancer in the County Primorskogoranska. The first significant increase of the incidence in 1985. can certainly be attributed to the introduction of transrectal ultrasound (TRUS) in prostate diagnostics, while the second boom of incidence, in 2001, should be attributed to the introduction of systematic application of PSA testing for prostate cancer screening. We have proven that significantly increased prostate cancer incidence and mortality have been observed during 35 years in the Primorskogoranska County and a significant ($P < 0.05$) grade migration took place, with a dramatic shift from well differentiated to moderately differentiated disease, but without influence on the choice of methods of treatment of the prostate cancer. It is considered that these changes should be primarily attributed to the growing experience of pathologists, their specialization, and, finally, to the global consensus of pathologists. Based on the results of this study we can certainly conclude that there is significant relationship between public health awareness and early diagnosis of prostate cancer.

KEY WORDS: Age; Grading; Incidency; Mortality; Prostate cancer, screening

1. UVOD

Rak prostate je vodeći javnozdravstveni problem muškoga dijela populacije u zapadnim zemljama.¹ Ako se izuzmu zloćudni tumori kože, rak prostate je najčešće dijagnosticirani zloćudni tumor u muškarca u većini razvijenih zemalja, dok se u Republici Hrvatskoj nalazi po učestalosti na drugom mjestu. Iza raka pluća drugi je rak po učestalosti kao uzrok smrti u muškaraca u Sjedinjenim američkim državama, a na trećem je mjestu u Republici Hrvatskoj.^{1, 2, 6, 7, 111} Incidencija raka prostate raste u sve mlađim dobnim skupinama, a dramatično se je povećala u prvoj polovini devedesetih godina 20. stoljeća.^{3, 9} Porast incidencije raka prostate u zapadnim zemljama zabilježen je krajem 70-ih i početkom 80-ih godina 20. stoljeća, između ostaloga i zbog učestalijega kirurškoga liječenja benigne hiperplazije prostate, posebno transuretralnom resekcijom prostate.⁴ Češća uporaba prostatičnoga specifičnoga antigena (PSA) u probiru bila je uzrokom drugoga nagloga porasta incidencije raka prostate u svijetu, u razdoblju od 1986. do 1992. godine.⁵ Usprkos napretku na području molekularne biologije patogeneza raka prostate do danas još nije razjašnjena.^{1, 6, 7} Široki spektar biološkoga ponašanja raka prostate znatno otežava predviđanje kliničkoga toka bolesti.^{10, 11} U nekih bolesnika rak prostate veoma brzo završava smrtnim ishodom, dok veliki broj muškaraca umire u podmakloj sa, za života dijagnosticiranim ili tek nakon smrti obdukcijom otkrivenim, karcinomom prostate. Zbog toga je klinički nemoguće predvidjeti kakav će biti tok bolesti u svakoga pojedinoga bolesnika.^{1, 7}

Epidemiološki pokazatelji u raka prostate razlikuju se ovisno o rasi, zemljopisnoj lokaciji, stupnju gospodarskoga razvitka, kvaliteti zdravstvene zaštite i obaviještenosti pučanstva.^{1, 7} Incidencija raka prostate najmanja je u zemljama Dalekoga istoka, kao što su Kina, Indija i Japan, a najveća je u zemljama Zapadne

Europe, Australije i Sjeverne Amerike. Dok je u Kini incidencija 3/100.000, u SAD-u je 187/100.000, a na Jamajci, gdje živi gotovo samo crnačko stanovništvo, 378/100.000 muškaraca godišnje.^{1, 6} Usprkos tome što je incidencija raka prostate u azijskim zemljama općenito niska, njen porast tijekom zadnjih nekoliko godina proporcionalno je značajno veći od onoga u zapadnim zemljama, što se dijelom pripisuje sve većem utjecaju zapadnjačke kulture.³

Smatra se kako je sve veći broj bolesnika s novodijagnosticiranim rakom prostate posljedica kontinuiranoga povećanja udjela populacije starije dobi u zapadnim zemljama i dostupnosti učinkovitih dijagnostičkih metoda (PSA test i TRUS). Rizik od pojave raka prostate povećava se životnom dobi te će, usporedo sa starenjem populacije u razvijenim zemljama, problematika raka prostate sve više opterećivati i primarnu zdravstvenu zaštitu.¹² Visoki postotak smrtnosti u raka prostate, izražen ponajviše u mlađih bolesnika, uzrokovan je jače izraženom agresivnošću tumora, s posljedičnim bržim metastaziranjem.^{1, 6, 7} U raka prostate osteoblastične metastaze češće su od osteoklastičnih.^{1, 6, 7}

Pokušaji smanjivanja smrtnosti od raka prostate uglavnom su usmjereni na rano otkrivanje, koje se temelji na tri osnovna pregleda, a to su: digitirektalni pregled (DRE), serumska koncentracija PSA i TRUS, koja se uglavnom koristi za ciljanu biopsiju prostatičnih lezija.^{1, 6, 10, 11, 13} Uz sustavnu uporabu PSA i podizanje javnozdravstvene osviještenosti unatrag desetak godina došlo je do značajnoga porasta incidencije raka prostate.^{10,13}

Studije američkih autora pokazuju kako uporaba PSA i drugih dijagnostičkih metoda dovodi do pada smrtnosti od raka prostate.^{10, 11, 113} Drugi autori tvrde kako unatrag 11 godina, usprkos ranijem otkrivanju i liječenju raka prostate, nije došlo do značajnoga pada smrtnosti.¹⁴ Shavers VL i sur. zaključili su u svojoj studiji iz 2004.

kako je metodama ranoga otkrivanja moguće dijagnosticirati i one klinički beznačajne slučajeve raka prostate koje možda ne bi trebalo liječiti.¹⁵ Više je studija pokazalo kako postoji veliki broj okultnih, klinički silentnih tumora prostate u populaciji.⁸ U desetgodišnjem razdoblju uočene su i blaže promjene u patohistologijskoj slici raka prostate.¹⁶

Prvi i najvažniji korak u prevenciji raka prostate jest utvrđivanje čimbenika rizika, rizičnoga ponašanja i uzroka nastanka bolesti. Stoga je potrebno što više dugogodišnjih epidemioloških studija i praćenja bolesnika s rakom prostate širom svijeta. Dosadašnje epidemiološke studije diljem svijeta obuhvaćaju relativno kratko vremensko razdoblje od 5-15 godina, što nije dostatno za kvalitetnu analizu svih osobitosti epidemiologije karcinoma prostate. U našoj studiji želimo prikazati i proučiti epidemiologiju raka prostate u 35-godišnjem razdoblju s kliničkoga aspekta, na način da se prouče i ispituju udjeli dijagnosticiranih asimptomatskih tumora, simptomatskih tumora kao i onih s metastazama, i to s obzirom na različitost primjenjenih dijagnostičkih postupaka i protokola, kao i javnozdravstvenu intervenciju, odnosno rano otkrivanje raka prostate na razini primarne zdravstvene zaštite u Primorskogoranskoj županiji.

1.1 POVIJEST

Iako je prostatu prvi put opisao talijanski anatom Niccolo Massa još 1536., a ilustrirao 1538. flamanski liječnik i anatom Andreas Vesalius, rak prostate nije prepoznat sve do 1853.¹⁷ Za rak prostate držalo se je u početku, kako se radi o rijetkoj bolesti, vjerojatno zbog kraćega prosječnoga životnoga vijeka i ograničenih mogućnosti njegova otkrivanja u 19. stoljeću. Prvi pokušaji liječenja odnosili su se na kirurško liječenje mokraćne opstrukcije.¹⁸ Yung HH učinio je prvu radikalnu prostatektomiju perinealnim putem 1904.¹⁹ Kirurška kastracija radi liječenja raka prostate prvi put je izvedena u zadnjem desetljeću 19. stoljeća, međutim sa skromnim uspjehom. Polovicom 20. stoljeća transuretralna resekcija prostate radi simptomatskoga liječenja opstrukcije zamijenila je radikalnu prostatektomiju, posebno zbog toga što je omogućila očuvanje erektilne funkcije penisa. Radikalnu prostatektomiju kakvu poznajemo danas razvio je Walsh P 1983. godine.²⁰ Njegov kirurški pristup omogućio je uklanjanje cijele prostate i limfnih čvorova, uz očuvanje penilne funkcije.

Huggins CB je 1941. objavio studiju u kojoj je primijenio estrogen, kako bi smanjio lučenje testosterona u muškarca s metastazirajućim rakom prostate. Otkriće tzv. kemijske kastracije donijelo mu je 1966. Nobelovu nagradu za područje medicine.²¹ Ulogu «gonadotropin releasing» hormona (GnRH) u reprodukciji razjasnili su Schally AW i Guillemin R, koji su 1977. za to djelo nagrađeni Nobelovom nagradom za medicinu. Zahvaljujući njihovom otkriću kasnije su proizvedeni agonisti receptora, poput leuprolida i goserelina, za liječenje raka prostate.^{22, 23}

Poznati su pokušaji radijacijskoga liječenja raka prostate s početka 20. stoljeća apliciranjem intraprostatičnih implantata radija. Razvoj snažnijih izvora zračenja

polovicom 20. stoljeća omogućio je širu primjenu liječenja konvencionalnim zračenjem izvana. Brahiterapija implantacijom radioaktivnih čestica J^{125} prvi put je opisana 1983. godine.²⁴ Scott i sur. su 1975. izvjestili o prvim rezultatima liječenja raka prostate sustavnom kemoterapijom ciklofosfamidom i 5-fluorouracilom.²⁵

1.2 ANATOMIJA

Zajedno sa seminalnim vezikulama i bulbouretralnim žlijezdama prostata pripada skupini akcesornih spolnih organa u muškarca.^{26, 27} Postoje velike razlike među različitim vrstama glede evolucije, funkcije, anatomije i biologije ovih organa. Svi sisavci imaju prostatu, ali uz značajne razlike u funkciji, anatomiji i patologiji. Tako postoje razlike u prosječnoj količini ejakulata, npr. u svinje 250ml, u čovjeka 3ml, a u ovna 1ml.²⁷ U čovjeka akcesorni spolni organi proizvode brojne, važne biološke čimbenike. To su: fruktoza, limunska kiselina, spermin, prostaglandini, proteini i enzimi poput imunoglobulina, proteaze, esteraze i fosfataze.²⁷ Puferiranjem okružja, povećavanjem pokretljivosti i preživljavanja spermija te olakšavanjem njihova transporta kroz muške i ženske spolne kanale akcesorni spolni organi svojim izlučevinama održavaju uvjete za oplodnju.²⁷ Zahvaljujući svom anatomsom smještaju i izlučivanju snažnih biološki protektivnih tvari u mokraćnu cijev one doprinose sprječavanju prodora patogenih mikroorganizama.²⁷

Prostata je veličinom i oblikom slična pitomom kestenu. Smještena ispod mokraćnoga mjehura, na kojeg je prislonjena bazom (*basis prostatae*), obavija početni dio mokraćne cijevi (*pars prostatica urethrae*) te se svojim vrhom (*apex prostatae*) prema kaudalno naslanja na urogenitalnu dijafragmu (Sl. 1).

Slika 1. Anatomija zdjelice u muškarca

Prednja površina (*facies anterior*) udaljena je 2-3 cm od simfize, dok stražnju površinu (*facies posterior*) od rektuma dijeli tvrdi sloj vezivnoga tkiva (*septum rectoprostaticum*). Parne površine (*facies inferolaterales*) priliježu uz *musculus levator ani*. Na stražnjoj strani baze u prostatu ulaze *ductus ejaculatorii*

koji se otvaraju u mokraćnu cijev. Razlikujemo dva režnja prostate, *lobus dexter et sinister*, koji su razgraničeni brazdom po sredini stražnje površine. Dio žlijezde između uretre i oba lobusa naziva se *isthmus prostaticae* ili *lobus medius*.²⁶ Tkivo prostate možemo podijeliti na tri zone. Najveći dio prostate, oko 75%, čini periferna zona, 20% čini centralna zona, smještena oko prostatične uretre, dok prijelazna zona, smještena između prve dvije čini samo 5-8% prostate. Benigna prostatična hiperplazija (BPH) gotovo u svih bolesnika nastaje u prijelaznoj zoni, dok se karcinom prostate najčešće javlja u perifernoj zoni.^{1, 6, 7, 27}.

U odnosu na prostatu akcesorne spolne žlijezde imaju različito embrionalno podrijetlo i hormon koji stimulira njihov razvoj.²⁷ Seminalne vezikule, epididimis, *ductus deferens* i ejakulatorni kanali razvijaju se iz Wolffovih kanala pod utjecajem fetalnoga testosterona. Njihov razvoj završava oko trinaestoga tjedna.²⁷

Prostata se razvija iz urogenitalnoga sinusa, iz pet epitelnih pupoljaka koji rastu odostraga, s obje strane veromontanuma i urastaju u mezenhim. Gornji par pupoljaka tvori unutrašnju i prijelaznu zonu prostate i mezodermalnoga je podrijetla. Pupoljci koji tvore vanjsku, perifernu zonu endodermalnog su porijekla.²⁷ Unutrašnja i periferna zona prostate smještene su koncentrično i obuhvaćaju prostatični dio uretre. *Isthmus prostaticae* sastoji se od submukoznoga i mukoznoga tkiva, ejakulatornih kanala te ostataka Müllerovih kanala koji tvore *utriculus prostaticus*.²⁷ Prostata je dobro diferencirana u četvrtom mjesecu fetalnoga razvoja, a njezin je razvoj stimuliran dihidrotestosteronom (DHT).

Tijekom prvih pet mjeseci života na razvoj prostate snažno utječu majčini steroidi, prvenstveno estrogini, koji uzrokuju blažu involuciju prostate.^{1, 27} Kasniji se razvoj prostate odvija pod utjecajem djetetovih steroida. Rezultati brojnih istraživanja na štakorima pokazali su kako razina steroida u novorođenačkom i prijepubertetskom

razdoblju utječe na regulaciju rasta prostate koji se kasnije, nakon puberteta, odvija pod utjecajem razine testosterona. Vjeruje se kako slična regulacija rasta prostate postoji i u ljudi.^{1, 9, 27}

Prostata se sastoji od 30 do 50 razgranatih tubuloalveolarnih žlijezda, čiji se odvodni kanali otvaraju u prostatični dio mokraćne cijevi. Žlijezde su okružene obilnom fibromuskularnom stromom. Prostata je okružena fibroelastičnom čahuricom bogatom glatkim mišićnim stanicama. Od čahure prema unutra polaze vezivno-tkivne pregrade.²⁶ Dvije su jasno izražene skupine žlijezda koje čine prostatu. Jedna od tih skupina žlijezda su žlijezde mukoze, smještene više sprijeda i neposredno bočno od mokraćne cijevi, pod njenim epitelom, dok drugoj skupini pripadaju žlijezde submukoze i *glavne žlijezde*.^{26, 27} Glavne žlijezde izlučuju najveći dio volumena sekreta prostate.

1.2.1. EPITELNE STANICE

U prostati postoje tri tipa epitelnih stanica:

- *cilindrične*, sekretorne epitelne stanice kojima su obloženi acinusi, a luče prostatični sekret. One su bogate kiselom fosfatazom i s PSA i ne dijele se.
- *prijelazne*, proliferirajuće stanice bogate su tiamidinom i dijele se.
- *bazalne*, matične (stem cells) stanice su manje i ima ih do 10% od svih epitelnih stanica. Te su stanice bogate keratinom i sadrže vrlo malo drugih sekretornih produkata, poput kisele fosfataze. Uloga tih stanica nije poznata. Građa njihove stanične membrane ukazuje na to kako one sudjeluju u transportu tvari kroz bazalnu membranu žlijezda.^{1, 9, 27}

U prostati postoje također i tri tipa *neuroendokrinih stanica*. Najviše zastupljeni tip tih stanica luči serotonin i tiroid-stimulirajući hormon (TSH), dok ostala dva tipa stanica luče kalcitonin i somatostatin.²⁷

1.2.2. STROMALNE STANICE I EKSTRACELULARNI MATRIKS

Stromalnim stanicama prostate pripadaju glatke mišićne stanice, fibroblasti i endotelne stanice. Glatke mišićne stanice nalaze se u skupinama oko žljezdanih acinusa i u fibromuskularnoj kapsuli. Vjeruje se kako pod kontrolom živčane stimulacije te stanice svojom kontrakcijom dovode do izbacivanja prostatičnoga sekreta.^{1,27}

Bazalna membrana građena je od ekstracelularnoga matriksa, bogata je kolagenom tipa IV, lamininom i fibronektinom. Matriks bogat fibrilarnim kolagenom tipa I i III te elastinom nalazi se između glatkih mišićnih stanica. Tu su još i glikozaminoglikani kao što su hondroitin-sulfat, dermatan-sulfat, heparan-sulfat i hijaluronska kiselina.^{1,9}

1.2.3. KONTROLA RASTA PROSTATE

Poznato je kako postoji više staničnih razina regulacije rasta i funkcije prostate. One uključuju steroidne hormone, faktore rasta, neposrednu stanično-staničnu komunikaciju i interakciju s ekstracelularnim matriksom. Tako postoje:

1. *endokrini čimbenici* koji nastaju u udaljenim endokrinim žlijezdama i dolaze do prostate putem krvi. To su:
 - a) testosteron,
 - b) dihidroksi-testosteron (DHT, aktivni oblik testosterona), estrogeni i serumski endokrini polipeptidni hormoni, kao što su prolaktin i gonadotropini,

2. *neuroendokrini čimbenici* nastali živčanom stimulacijom:
 - a) serotonin, acetilkolin i noradrenalin,
2. *parakrini čimbenici* utječu na rast prostate, a proizvode ih žljezdane stanice prostate ili okolnoga stromalnoga tkiva: fibroblastni čimbenik rasta beta (FGF- β) i epidermalni čimbenik rasta (EGF),
4. *autokrini čimbenici*, koje proizvode same stanice i koji preko svojih receptora ponovno djeluju na iste stanice koje su ih proizvele,
5. *intrakrini čimbenici* su oni čimbenici koji dijele strukturalne i regulatorne mehanizme s autokrinim čimbenicima, ali djeluju unutar stanice,
6. *čimbenici ekstracelularnoga matriksa* koji su nesolubilni sustavi molekula tkivnog matriksa. Oni preko integrina i adhezivnih molekula bazalne membrane u dodiru sa stanicama djeluju na organizaciju citoskeleta kao što su npr. glikozaminoglikani (heparan-sulfat),
7. *stanično-stanične interrekcije* među epitelnim ili stromalnim stanicama, koje se ostvaruju putem membranskih spojeva ili intramembranskih proteina kao što su stanične adhezijske molekule (E-cadherin). ^{1, 9, 10, 27}

1.2.3.1. ENDOKRINI ČIMBENICI

Od endokrinih čimbenika svakako je najvažniji utjecaj testosterona tj. njegova aktivnoga oblika dihidroksi-testosterona (DHT). Naime, neonatalna i prepubertetska razina steroida igraju ključnu ulogu u dugoročnoj regulaciji rasta prostate koji je nakon puberteta pod utjecajem razine testosterona.²⁷ Glavni izvor testosterona su testisi. Pretvaranje testosterona u DHT u ciljnoj stanici prostate odvija se pod utjecajem 5 α -reduktaze. DHT kao aktivni oblik potiče daljnje procese. Nastanak

proteinskih produkata u konačnici regulira promjene u citoskeletu, enzimatskoj aktivnosti, staničnoj diobi, produkciji sekreta i ejakulaciji.

Suprotno očekivanju, estrogene ne blokiraju androgenima inducirani rast prostatičnih stanica, nego imaju sinergistički učinak. Taj sinergizam androgena i estrogena u svezi s rastom prostate do sada nije razjašnjen, ali se zna kako estrogene povećavaju broj androgenih staničnih receptora, što vjerojatno ima značajnu ulogu.²⁷

Vitamini A i D vežu se na receptore slične steroidnim, čime ostvaruju svoje djelovanje na funkciju prostate. Poznato je kako vitamin A ima do sad još nerazjašnjenu zaštitnu ulogu u razvoju raka prostate induciranih karcinogenima u životinjskih modela. Retinoidi se vežu na receptore čija aktivacija ima pleotrofni učinak; od proliferacije, diferencijacije i morfogeneze, do programirane stanične smrti, ali utječu i na interakciju s ekstracelularnim matriksom i imunološkim sustavom.^{1,27}

Nedavno je otkriveno kako vitamin D, preko svojih receptora, ima važnu ulogu u diferencijaciji normalne prostate u štakora, tako što podiže sekrecijski kapacitet epitelnih stanica i inducira stromalnu atrofiju. Kastrirane životinje koje su dobivale vitamin D imale su dvostruko veću prostatu nego životinje koje nisu dobivale vitamin D.^{9,27}

1.2.3.2. ČIMBENICI RASTA

Abnormalni, tumorski rast prostate uočen je samo u psa i čovjeka. Također je nepoznato zašto je tumorskim rastom zahvaćena samo prostata u čovjeka, dok, primjerice, nikad nije zabilježen tumor bulbouretralnih žlijezda i seminalnih vezikula.^{1,9}

Znajući kako normalna prostata u odraslih ljudi ne raste brzo, ne bi trebalo očekivati obilje čimbenika rasta u samom tkivu prostate. Usprkos tome u normalnoj prostati odrasloga muškarca često je prisutna visoka razina čimbenika rasta. Pretpostavlja se kako mnogi od čimbenika rasta koji se nalaze u tkivu prostate zapravo nisu aktivni jer su sekvestrirani vezom za strukture ekstracelularnog matriksa, kao što je heparan, odnosno heparan-sulfat. Zbog toga učinak čimbenika rasta najvećim dijelom ovisi o mehanizmima njihova vezivanja i otpuštanja od sastavnica ekstracelularnoga matriksa.²⁷ Stvarna biološka aktivnost čimbenika rasta u prostati nije proporcionalna njihovoj količini. U svim tipovima rasta pa tako i u rastu prostate, postoje stimulirajući i suprimirajući čimbenici. Najvažniji supresorski čimbenik u prostati je upravo ekstracelularni matriks, i to zbog svoje sposobnosti vezivanja i inhibicije brojnih čimbenika rasta.^{1, 9, 27} Poznato je kako stromalne i epitelne stanice prostate mogu reagirati na brojne čimbenike rasta, od kojih su mnogi pod hormonalnom kontrolom, posebice androgena i estrogena. Androgeni čimbenici i čimbenici rasta mogu stimulirati sintezu i degradaciju sastavnih dijelova ekstracelularnoga matriksa, mijenjajući na taj način stanični odgovor na stimulaciju steroidima i čimbenicima rasta. Zbog toga je interakcija između steroida, čimbenika rasta, ekstracelularnog matriksa i samih stanica dinamični proces s mogućim pozitivnim ili negativnim učinkom u regulaciji rasta prostate^{1, 9, 27}

Fibroblastni čimbenici rasta (FGF) potiču rast i diobu epitelih i stromalnih stanica. Do sada su u prostati identificirani FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-5 i FGF-7. Fibroblastni čimbenik rasta 1 ima jači učinak na rast stromalnih, a minimalni na rast epitelnih stanica prostate.^{1, 27} Stromalne stanice proizvode FGF-2 , koji za njih predstavlja jaki mitogen, a istovremeno nema nikakva učinka na epitelne stanice. Iste stanice proizvode i fibroblastni čimbenik rasta 7, koji na njih djeluje samo slabo

mitogeno ali značajno stimulira umnažanje epitelnih stanica.¹ Svi ovi čimbenici vezani su za komponente ekstracelularnoga matriksa odakle se, dijelom i pod utjecajem androgena, postupno oslobađaju. Smatra se kako FGF-1 i FGF-7 igraju važnu ulogu u razvoju prostate, dok FGF-2 ima važnu ulogu u rastu prostate odraslih jedinki pod kontrolom androgena.⁹

Epidermalni čimbenici rasta (EGF) imaju dominantnu ulogu u rastu kako normalne prostate odraslih, tako i u nastanku BPH. Ovi se čimbenici nalaze u epitelnim stanicama, a njihovo lučenje događa se pod utjecajem androgena.^{27, 28} Pretpostavlja se kako receptor epidermalnoga čimbenika rasta s c-erb-B2/neu onkoproteinom tvori aktivni receptorski kompleks koji ima važnu ulogu u progresiji karcinoma prostate.^{1, 6, 7}

Transformirajući čimbenik rasta- α je strukturalno sličan epidermalnom čimbeniku rasta. Smatra se kako TGF- α ima učinak sličan učinku EGF, djelujući preko receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR). On ima isto tako važnu ulogu i u androgen-neovisnom poticanju rasta stanica karcinoma prostate, što je primijećeno u kulturi stanica.^{7, 27}

Transformirajući čimbenici rasta- β (TGF- β) članovi su TGF- β nadobitelji. U prostati djeluju tri njihova proteina: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. Smatra se kako ovi čimbenici, poticanjem rasta stromalnih stanica, usporavaju rast epitelnih stanica normalne prostate.²⁷ U benigne hiperplazije i karcinoma prostate potpuno je promijenjen stanični odgovor, pa kao posljedica toga pod utjecajem TGF- β dolazi do pojačanoga rasta epitelnih stanica. Transformirajući čimbenik rasta- β 1 blokira rast i umnažanje epitelnih stanica prostate, zadržavajući ih u S fazi staničnoga ciklusa.^{1, 7} U raka prostate dolazi do ekspresije TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, koji mogu suprimirati

imunološki sustav, poticati angiogenezu i stvaranje ekstracelularnoga matriksa te povećati motilitet stanica, čime pospešuju progresiju samoga tumora.^{1,6,7}

Čimbenici rasta slični inzulinu I i II (IGF, somatomedin) nalaze se u povišenoj koncentraciji u benigne hiperplazije prostate, i to IGF-I u epitelnim stanicama, a IGF-II u stromalnim stanicama.²⁷

Trombocitni čimbenik rasta (PDGF) pronađen je u modelima tumorskih bolesti prostate i staničnim kulturama, a pretpostavlja se kako ima jaki mitogeni učinak na mezenhimalne i vezivno-tkivne stanice te također povećava osjetljivost stanica na druge čimbenike rasta.^{1,6,27}

Endotelini (ED-1,-2,-3) djeluju kao vazokonstriktori a imaju važnu ulogu u održavanju glatkoga mišićnog tonusa prostate kao i u njezinom rastu. U sjemenoj tekućini koncentracija endotelina je oko 5 puta viša nego u krvnoj plazmi. Epitelne stanice prostate proizvode ED-1, čija je koncentracija značajno povišena u raka prostate s koštanim metastazama, a djeluje kao mitogen na stanice raka *in vitro*, i povećava aktivnost alkalne fosfataze u novostvorenoj kosti.^{1,6,27,29}

Postoje još brojni hipofizni, embrionalni i neuroendokrini čimbenici koji utječu na rast prostate, ali njihova uloga još nije dovoljno razjašnjena.²⁹

1.2.3.3. STROMALNO-EPITELNE INTERAKCIJE

S obzirom na njihovu funkciju, stromalne i epitelne stanice nalaze se, u međusobnom dinamičnom i recipročnom odnosu. Međusobne interakcije ovise ponajviše o prostornoj organizaciji elemenata ekstracelularnoga matriksa koji tvore vezu s bazalnom membranom.^{27,29,30} Ta veza predstavlja filter i dvosmjerni parakrini komunikacijski put između dva stanična odjeljka. Kako bi došli do epitelnih stanica, hormoni, plinovi, čimbenici rasta i hranjive tvari, nakon što su preko krvi dospjeli do

prostate, moraju proći kroz stromu, tj. ekstracelularni matriks i bazalnu membranu. Ovisno o međusobnim interakcijama, funkcija epitelnih i stromalnih elemenata mijenja se rano tijekom razvoja, pa integrirana biologija ovih dvaju sustava, zajedno s njihovom dinamikom tijekom starenja, ima ključnu ulogu u funkciji prostate kao žlijezde^{1, 6, 27, 29} Abnormalni rast prostate posljedica je propadanja upravo tih tkivnih reakcija, a započinje već vrlo rano, oko 25-te godine života muškarca, odnosno neposredno nakon dobi maksimalne virilizacije.^{1, 6, 7, 27, 29, 30} Prve se primjećuju promjene u svojstvima i organizaciji stromalno-epitelnih elemenata, koje započinju kaskadom patoloških procesa. One se manifestiraju displazijom, atipijom, atrofijom i hiperplazijom, kako epitelnih, tako i stromalnih komponenata.^{1, 6, 7, 27, 29, 30} Usporedo sa starenjem te najranije promjene postupno prelaze u benignu BHP, zatim u intraepitelijalnu neoplaziju (PIN) i zaključno u različite tipove raka prostate. Zasad još nije poznat stupanj međusobne povezanosti narečenih patoloških promjena.^{1, 6, 7, 27, 29, 30}

Kako u čovjeka, tako i u psa već u mladosti moguće je naći neki od oblika histološke nestabilnosti prostate.²⁸ Te su patološke promjene multifokalne i heterogene i često zahvaćaju ista područja žlijezde, pa tako nije rijetkost uz područja atrofije naći BHP.²⁸ Ne zna se zašto se patološke promjene u rastu prostate javljaju isključivo u čovjeka i psa, dok su u stotine drugih životinjskih vrsta gotovo nepoznate. Činjenica je kako rak prostate često zahvaća prostatične epitelne stanice, dok epitelne stanice sličnog podrijetla i DNA-strukture, poput onih u bulbouretralnih žlijezda, gotovo nikad nisu zahvaćene rakom.^{1, 6, 7, 27, 29, 30} Objašnjenje se dijelom može potražiti u stromalno-epitelnoj interakciji, jer je poznato kako ekstracelularni matriks ima važnu induktivnu ulogu, kako tijekom razvoja i diferencijacije brojnih staničnih tipova, tako i u kontroli djelovanja samih stanica.^{1, 6, 7, 27, 29, 30} Tako tijekom nastanka

BHP dolazi do promjena u stromi i ekstracelularnom matriksu te on po svojoj funkciji i sastavu postaje sve više nalik onom u embrionalnoj fazi razvoja.²⁸

U odvijanju stromalno-epitelnih interakcijskih procesa važnu ulogu imaju *stanične adhezijske molekule (CAM)*, koje su podijeljene na četiri osnovne grupe:

a) *integrini*- povezuju stanicu s bazalnom membranom i ekstracelularnim matriksom heterodimerskim interakcijama,

b) *kadherini*- povezuju stanice jednu s drugom homotipičnim polimerima,

c) *selektini*- povezuju stanice prvenstveno u vaskularnom sustavu te

d) *imunoglobulinska nadobitelj* adhezijskih molekula.^{1, 6, 7, 27, 28, 30}

Dosad su u prostati najbolje proučeni E-kadherini koji međusobno povezuju prostatične epitelne stanice, zatim CD-44 koji povezuje stanice s hijaluronskom kiselinom i intracelularnim adhezijskim molekulama (ICAM), i konačno CD-71 koji se veže za transferin i druge integrinske molekule. Preko integrina ostvaruje se važna komunikacija između strome i epitelne, nuklearne DNA.^{1, 6, 7, 27, 28, 30}

Stanične adhezijske molekule imaju važnu ulogu u tumorskoj progresiji i metastaziranju. Laminin je jedan od važnih proteina ekstracelularnog matriksa koji mijenja svoj izooblik tijekom neoplastičnoga procesa, što je posebno uočeno u staničnim linijama raka prostate.^{1, 6, 7, 27, 28, 30} Neki integrini, kao što je to C-CAM, djeluju kao tumorski supresori u raka prostate. E-cadherin također djeluje kao inhibitor stanične invazije i metastaziranja u eksperimentalnim tumorskim modelima, te je njegova ekspresija izrazito reducirana ili odsutna u raka prostate visokoga gradusa.^{1, 6, 7, 27, 28, 30} Eksperimenti s epitelnim stanicama pseće prostate pokazali su kako one, ako su izdvojene iz uobičajenoga ekstracelularnoga matriksa, ubrzano rastu u kulturi stanica. Kad su izložene prostatičnom biomatriksu one usporavaju svoj rast i zadržavaju sekretornu funkciju i morfologiju slično kao u *in vivo* uvjetima. To znači

kako različite komponente strome i ekstracelularnog matriksa jednom mogu imati inhibicijsku ulogu rasta u normalnoj prostati, a drugi put mogu i poticati tumorski rast.^{1, 6, 7, 27, 28, 30}

1.2.4. SEKRETORNI PROTEINI PROSTATE

Prosječni volumen ljudskoga ejakulata iznosi oko 3 ml, a sastoji se od dvije osnovne komponente, od spermija i sjemene plazme. Najveći dio sastava sjemene plazme je proizvod prostate. Osim proteina, sjemena plazma sadrži još limunsku kiselinu, fruktozu, poliamine, fosforilkoline, prostaglandine, kolesterol, lipide i ione cinka.²⁷

Prostatični specifični antigen (PSA) je glikoprotein koji djeluje kao serinska proteaza i arginin-esteraza, a pronađen je u epitelnim stanicama prostate. Koncentracija PSA u sjemenskoj plazmi iznosi od 0.5-5 mg/ml, dok se u krvnom serumu koncentracija normalno kreće od 1-4 ng/ml. U krvnoj plazmi postoje dva oblika PSA, i to slobodni, odnosno nevezani te vezani oblik.²⁷ Slobodni PSA je prisutan u manjoj koncentraciji od vezanoga, enzimatski je inaktivan i imunoreaktivan. PSA može biti vezan za α_1 -antikimotripsin (PSA-ACT) i tada je enzimatski inaktivan i imunoreaktivan. Kad je PSA vezan za α_2 -makroglobulin (PSA-A2M), tada nije imunoreaktivan. Slobodni i vezani (PSA-ACT) prostatični specifični antigen zajedno čine ukupni izmjereni PSA.^{1, 6, 7} Slobodni PSA mjeri se posebno, a omjer ukupnoga i slobodnoga PSA ima određenu ulogu u dijagnostici i praćenju muškaraca s rakom prostate.

U sjemennoj tekućini nalazimo još ljudski kalikrein-2, kalikrein-L1, prostatični specifični protein-94 (PSP-94), Zn₂-glikoproteine, prostatičnu kiselu fosfatazu,

leucin-aminopeptidazu, laktat-dehidrogenazu, te razne imunoglobuline, C3
komponentu komplementa i transferin.²⁷

1.3. BOLESTI PROSTATE

Bolesti prostate načelno se mogu podijeliti na dvije temeljne skupine, a to su tumorske i netumorske bolesti prostate.^{7, 28, 31, 32} Netumorske bolesti prostate nisu tema ovoga rada.

U tumorske bolesti prostate ubrajaju se:

1. benigna hiperplazija prostate,
2. adenokarcinom prostate i
3. ostale tumorske bolesti (vrlo rijetke, npr. sarkomi).

1.3.1. BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE (ADENOM PROSTATE)

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je najčešća dobroćudna novotvorina u odraslih muškaraca. Ona ne ugrožava život, ali u oko 45% muškaraca starijih od 45 godina BHP može unutar 30 godina uzrokovati skupinu simptoma donjega urinarnoga trakta (LUTS). Incidencija BHP povećava se usporedo sa starenjem, od 3/1000 muškaraca u dobi od 45-49 godina, do 38/1000 muškaraca godišnje u dobi od 75-79 godina. Prevalencija BHP iznosi 2,7% u muškaraca u dobi od 45-49 godina i 24% u 80-godišnjaka. Ovisno o intenzitetu simptoma liječenje BHP obuhvaća više mogućnosti, od jednostavne opservacije, preko odgovarajućega medikamentoznoga, do kirurškoga liječenja manje invazivnim načinima, poput dilatacije prostatične uretre balonom i hipertemije prostate, odnosno invazivnijim načinima, kao što su transuretralna elektroresekcija prostate ili transuretralna laserska resekcija i transvezikalna adenomektomija.

BHP gotovo u svih bolesnika nastaje u prijelaznoj zoni i karakterizirana je hiperplazijom stromalnih i epitelnih stanica, koja rezultira formiranjem većih, dobro ograničenih čvorića u periuretralnom dijelu prostate. Ti čvorići svojom veličinom i

položajem mogu uzrokovati djelomičnu ili potpunu opstrukciju mokraćne cijevi, s posljedičnim simptomima, poput učestaloga nagona na mokrenje, osjećaja nedostatnoga pražnjenja mokraćnoga mjehura, povećanoga rizika za mokraćne infekcije i djelomičnu ili totalnu retenciju mokraće.³³

Procjena pacijenta s benignom hiperplazijom prostate temelji se na DRE i suprapubičnom ili transrektalnom ultrazvučnom pregledu prostate (TRUS), s određivanjem rezidualnoga urina i volumena prostate. Od laboratorijskih pretraga dovoljne su vrijednosti ureje i kreatinina, PSA u serumu, sediment urina i urinokultura. U prijeoperacijskoj obradi korisno je učiniti mjerenje brzine protoka urina u aktu mokrenja (uroflow) i uretrocistoskopiju.^{28, 31}

U bolesnika s BHP, s minimalnom simptomatologijom dovoljno je praćenje. Medikamentozno liječenje inhibitorima 5α -reduktaze primjenjuje se u bolesnika s umjereno izraženim simptomima i prostatom volumena većom od 40 ml, dok se u pacijenata s manjim volumenom prostate može postići značajno poboljšanje simptoma primjenom α -adrenergičkih blokatora.^{28, 31}

Bolesnici s jako izraženim simptomima i prostatom volumena < 60 ml načelno se operacijski liječe transuretralnom elektroresekcijom prostate (TURP), a oni s prostatom volumena > 60 ml transvezikalnom adenomektomijom. Ovo načelo temelji se na uobičajenom vremenskom ograničenju TURP na 60 minuta, a smatra se kako je prosječni operater u stanju odstraniti 1 g prostatičnoga tkiva u minuti.^{28, 31}

U oko 5% bolesnika operiranih zbog BHP patohistološkom analizom tkiva prostate pronalazi se tzv. incidentalni karcinom prostate.^{28, 31}

1.3.2. RAK PROSTATE

U razvijenim zemljama rak prostate danas predstavlja vodeći javno-zdravstveni problem muške populacije i drugi je uzrok smrtnosti među svim smrtima uzrokovanih rakom. Rak prostate postao je najčešći zloćudni tumor u muškaraca u SAD-u, nadmašujući rak bronha.^{1, 6, 7, 27, 28, 31, 32} Danas je rak prostate jedan od najvažnijih zdravstvenih problema muške populacije i u Europi. Svake godine dijagnosticira se 2,6 milijuna novih bolesnika. Na rak prostate otpada oko 11% bolesnika od malignih bolesti u muškarca i 9% smrtnih ishoda. Dobno standardizirana incidencija raka prostate značajno se razlikuje po pojedinim svjetskim regijama.³ Epidemiološki pokazatelji raka prostate razlikuju se ovisno o rasi, zemljopisnoj lokaciji, ekonomskom statusu, zdravstvenoj zaštiti i informiranosti pučanstva.^{6, 7} S 185,4 novooboljela svake godine od raka prostate na 100.000 muškaraca u riziku najveću incidenciju raka prostate na svijetu imaju američki crnci, iza njih dolazi populacija američkih bijelaca s 107,8/100.000 godišnje. Kako u Karipskom području, tako i u Brazilu, gdje je velik dio pučanstva podrijetlom iz Afrike, incidencija novooboljelih od raka prostate, nalik je onoj u američkih bijelaca. Za razliku od toga, u Centralnoj Americi i drugim dijelovima Južne Amerike incidencija raka prostate značajno je niža i kreće se od 28-42/100.000 muškaraca godišnje. Incidencija raka prostate u Europi varira od regije do regije sedmerostruko, od 15-100/100.000 i najveća je u Zapadnoj Europi, posebno u Austriji, a najmanja u državama Istočne Europe (28-42/100.000 godišnje). U Švedskoj na rak prostate otpada 31.5% svih malignih bolesti u muškarca. Iako je incidencija raka prostate u Kanadi, Australiji, Novom Zelandu, Zapadnoj Europi te u skandinavskim zemljama posvuda manja od incidencije u Sjedinjenim američkim državama, svejedno je 2-3 puta veća od incidencije raka prostate u Istočnoj Europi. U Aziji, na kontinentu s općenito

najmanjom incidencijom raka prostate, zamjetne su također velike razlike u incidenciji između zemalja jače izloženih utjecaju zapadne civilizacije, poput Japana, Izraela i Filipina, gdje je incidencija, s 22-47/100.000 muškaraca godišnje, značajno veća od incidencije u Tajlandu, Indiji, Pakistanu i Kini, s 3-7/100.000. Podatci o incidenciji raka prostate u Africi vrlo su oskudni i nepouzdana.³⁴

U trenutku postavljanja dijagnoze raka prostate u 55% bolesnika tumor je klinički lokaliziran, iako su najnovije studije pokazale kako u 30-45% pacijenata s kliničkim nalazom lokalizirane bolesti već postoji ekstrakapsularni prodor tumora. Incidencija raka prostate raste u sve mlađim dobnim skupinama.^{1, 6, 7, 27, 28, 31, 32, 34} Usprkos napretku na području molekularne biologije patogeneza raka prostate ostala je do danas nerazjašnjena, a njegovo je biološko ponašanje nepredvidivo.^{1, 6, 7} Neki pacijenti vrlo brzo podliježu bolesti i od nje umiru, dok drugi, usprkos tome što im je dijagnosticiran rak prostate, umiru u podmakloj životnoj dobi, od uzroka nevezanih za taj tumor. Zbog toga je klinički nemoguće predvidjeti tok bolesti kod svakog pacijenta ponaosob.^{1, 6, 7, 27, 28, 31, 32}

Daleki istok (Indija, Japan i Kina) ima najmanju incidenciju raka prostate, a najvišu imaju zemlje Zapadne Europe, Australije i Sjeverne Amerike. U Kini je incidencija 3/100000, u SAD-u 187/100000, a na Jamajci gdje prevladava crnačko stanovništvo 378/100000 muškaraca godišnje.

Smatra se kako rast udjela starije populacije u zapadnim zemljama kao i dostupnost boljih dijagnostičkih metoda (PSA test i TRUS) bitno utječu na porast broja bolesnika s rakom prostate.^{1, 6, 7, 27, 28, 31, 32} Visoki stupanj smrtnosti u raka prostate, pogotovo u mlađoj životnoj dobi, povezan je s agresivnošću tumora i brzim nastankom koštanih metastaza.^{6, 7}

1.4. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAK PROSTATE

Jedini potvrđeni čimbenici rizika za obolijevanje od raka prostate su starenje, rasa i rak prostate zabilježen u obitelji. U literaturi se često spominje više navodnih čimbenika rizika, uključujući hormone, prehrambene navike, pretilost, tjelesnu neaktivnost, zanimanje, vazektomiju, pušenje, seksualne navike i genetsku sklonost, međutim, za sve to nema uvjerljivih epidemioloških dokaza.³⁴

1.4.1. DEMOGRAFSKI ČIMBENICI RIZIKA

1.4.1.1. STAROST

Više od 80% pacijenata oboljelih od raka prostate u SAD su muškarci stariji od 65 godina.³⁵ Incidencija raka prostate raste eksponencijalno s životnom dobi, i to značajno brže nego što se to događa u drugih malignih bolesti, te je incidencija u muškaraca starijih od 65 godina 17 puta veća od incidencije u muškaraca mlađih od 65. godina.³⁶

1.4.1.2. RASNI ČIMBENICI RIZIKA

Drugi čimbenik rizika o kojem se veoma često izvješćuje je rasna, odnosno etnička pripadnost. Incidencija raka prostate u američkih crnaca gotovo je 60 puta veća od najmanje incidencije raka prostate na svijetu, u Šangaju, u Republici Kini.³ Malo je vjerojatno kako bi pojašnjenje za takve velike razlike trebalo tražiti u kvaliteti detekcije raka prostate u pojedinim populacijama. Standardizacija incidencije za prevalenciju latentne bolesti u obduciranih muškaraca i broj lokaliziranih tumora u odnosu na ukupan broj oboljelih od raka prostate pokazali su kako je incidencija u Japanaca zaista značajno manja od incidencije u Amerikanaca.³⁷

1.4.2. HORMONSKI ČIMBENICI I ČIMBENICI POVEZANI S NAČINOM ŽIVOTA

1.4.2.1. HORMONSKI ČIMBENICI RIZIKA

Iako androgeni imaju ključnu ulogu u razvitku i funkciji prostate, njihova etiološka uloga u svezi s nastankom raka prostate nije jasna. Poznato je kako kastrirani muškarci ne obolijevaju od raka prostate, a u eksperimentima na miševima dokazano je kako androgeni potiču proliferaciju i inhibiraju smrt stanica.^{38,39,40} Unatoč tome, nema jasnoga epidemiološkoga dokaza o utjecaju testosterona na pojavu raka prostate. U svega jednoj od 17 prospektivnih studija o ulozi cirkulirajućih androgena zapažen je povećani rizik za rak prostate za muškarce s višom razinom testosterona u serumu.⁴⁰

Drugi steroid, vitamin D, nastaje prvenstveno dermalnom sintezom, kao odgovor na izlaganje sunčevoj svjetlosti. Vitamin D i njegovi analozi imaju jako antiproliferacijsko djelovanje i stimuliraju diferencijaciju i apoptozu stanica raka prostate. Vitamin D in vivo inhibira rast tumora prostate. Dok eksperimentalni rezultati govore općenito u prilog hipoteze o povoljnom djelovanju vitamina D u prevenciji raka prostate, rezultati epidemioloških studija u kojima je ispitivana razina vitamina D u serumu to ne potvrđuju.⁴⁵

Smatra se kako uz steroidne hormone i čimbenici rasta slični inzulinu (IGF) utječu na rak prostate. IGF-I i IGF-II su polipeptidi koji djeluju kao čimbenici rasta tkiva i endokrini hormoni s mitogenim i antiapoptotičkim učinkom na epitelne stanice prostate. Poznato je najmanje 6 vrsta proteina (IGFBP) koji se vežu na IGF te sprječavaju aktiviranje IGF receptora koji upravljaju djelovanjem IGF-a. Objavljeni su rezultati barem 13 istraživanja koja su se bavila utjecajem IGF-a na rak prostate, te je potvrđeno kako IGF-I potiče rast raka prostate, posebno u uznapredovalom stadiju,

dok IGFBP3 ima suprotno djelovanje. O ulozi IGF-II i ostalih IGFBP-a još se ne zna dovoljno.³⁴

1.4.2.2. PREHRAMBENE NAVIKE

Rezultati ekoloških studija pokazali su kako postoji čvrsta korelacija između incidencije raka prostate i prehrane bogate masnoćama. Zapadnjački način prehrane, tipično bogat masnoćama, povezuje se s povećanim rizikom za rak prostate, i to zbog povećane produkcije, kako androgena, tako i estrogena. Za razliku od toga azijski način i vegetarijanska prehrana, s malo masnoća a mnogo vlaknastoga sadržaja, dovode do nižih razina ovih hormona u serumu.⁴⁶

Ishrana bogata masnoćama je najčešći predmet istraživanja koja se bave utjecajem načina ishrane na rak prostate. U većini epidemioloških studija ispitivan je utjecaj totalnih, zasićenih i životinjskih masti. Rezultati tih studija govore u prilog pretpostavke kako uzimanje monozasićenih, životinjskih i zasićenih masti povećava rizik za rak prostate, dok ga uzimanje omega-3 masti smanjuje.³⁴

Brojne novije epidemiološke studije bavile su se ispitavanjem utjecaja prehrane masnim vrstama ribe na rak prostate, jer je takva riba bogata morskim masnim kiselinama, poput omega-3. Pretpostavlja se kako te kiseline, posebno dvije omega-3 polinezasićene kiseline, eikozapentoična i dokozaheksaenoična, imaju potencijalno inhibicijsko djelovanje na nastanak tumora, ali za to još ne postoje čvrsti dokazi. Izgleda kako je i konzumiranje mesa, posebno crvenoga, kao i mesnih preradevina, povezano s povećanom rizikom za rak prostate, iako razlog za to još nije utvrđen.⁴⁸

Iako je poznato kako konzumiranje povrća i voća smanjuje rizik od više vrsta raka, u slučaju raka prostate učinak takve ishrane na rak prostate nije posve jasan.

Potvrđeno je jedino saznanje kako rajčica i koncentrat od rajčice smanjuju rizik za rak prostate, što se tumači andioksidacijskim djelovanjem likopena.⁴⁹ Dokazan je i povoljan učinak zeljastoga i lukovičastoga povrća.^{50, 51}

Unošenje kalcija u organizam, kako uobičajenom ishranom, tako i dodatnom medikacijom, utječe na rak prostate. Zbog svoje uloge u sintezi vitamina D kalcij bi mogao uzrokovati slabljenje njegova antiproliferacijskoga djelovanja na rak prostate. Dokaza za to nema, a po novijim saznanjima moglo bi se reći kako samo izrazito velike dnevne doze kalcija mogu dovesti u vezu s bolešću.^{52, 53}

1.4.2.3. PRETILOST

Postoje općenito raznolika saznanja o utjecaju pretilosti na rak prostate. Po novijim podacima postoji povezanost između pretilosti i agresivnih tumora prostate, a abdominalna pretilost može biti udružena s povećanim rizikom od raka prostate i u relativno mršavih muškaraca.^{54, 55} Nadalje, viša razina inzulina u serumu povezuje se s povećanim rizikom za rak prostate, a viša razina produkta gena za pretilost, leptina, dovodi se u vezu s većim volumenom tumora.^{56, 57} Iako uloga pretilosti u raka prostate nije razjašnjena, ona se povezuje s drugim, brojnim, navodnim čimbenicima rizika za rak, uključujući obilno konzumiranje mesa i masti, hormonski i inzulinski metabolizam. Prevalencija pretilosti u raznih nacija korelira s rizikom od raka prostate. Iz ovoga je moguće zaključiti, kako postoji povezanost između usvajanja zapadnjačkih navika u prehrani i povećanoga rizika za rak prostate.³⁴

1.4.2.4. FIZIČKA AKTIVNOST

Fizička aktivnost mogla bi utjecati na snižavanje razine totalnoga i slobodnoga testosterona, spriječiti pretilost i pojačati imunitet i mogla bi smanjiti

mogućnost nastanka raka prostate. Ipak su rezultati brojnih do sad provedenih studija o tome proturječni.³⁴

1.4.2.5. ZANIMANJE

Postoji jako izražena korelacija između zanimanja i socioekonomskoga statusa i načina života. Jedan od značajnih rezultata brojnih studija o povezanosti zanimanja i raka prostate, je dokaz kako je u farmera i drugih poljoprivrednika rizik za rak prostate povećan za 7-12%.^{58, 59} Iako to može biti odrazom načina života i povećanoga unosa mesa i masti, ne treba zanemariti utjecaj čestoga izlaganja kemijskim proizvodima, poput umjetnih gnojiva, razrjeđivača, pesticida i herbicida. Također i u radnika zaposlenih u teškoj i kemijskoj industriji te u tiskarama može biti povećan rizik za rak prostate, zbog izlaganja kemijskim agensima i drugim utjecajima radnoga okoliša.⁵⁸

1.4.2.6. KRONIČNA UPALA

Već se dugo sumnja kako postoji povezanost između kronične upale i raka prostate, ali su se tek sad počeli pojavljivati dokazi o utjecaju kronične upale, tj kroničnoga prostatitisa na rak prostate.⁶⁰ Dennis i sur. u svojoj meta analizi 11 studija o povezanosti prostatitisa i raka prostate izvješćuju o 1,6 puta većem općem relativnom riziku.⁶¹ Prostatitis je veoma čest popratni patohistološki nalaz, kako u preparatima nakon radikalne operacije prostate, tako i nakon operacija BHP, međutim, epidemiološka zapažanja o tome nisu jednoznačna.³⁴

Rezultati patoloških i molekularnih istraživanja govore u prilog tvrdnje kako najraniji stadiji raka prostate mogu nastati iz lezija općenito povezanih s kroničnom upalom.^{62, 63} De Marzo i sur. dokazali su kako su gotovo svi oblici fokalne žlijezdane

hipertrofije proliferacijski, te se u takvim proliferacijskim upalnim atrofičnim (PIA) lezijama često nalaze upalni infiltrati, lokalizirani neposredno uz područje prostatične intraepitelijalne neoplazije (PIN) visokoga stupnja, preteče raka prostate.^{62, 63} Stimulacijom angiogeneze, pojačavanjem stanične proliferacije i oštećenjem DNK radikalima kisika poput dušičnoga oksida, upala može uzrokovati nastanak tumora.³⁴

Omega-3 masne kiseline su poznati antagonisti arašidne kiseline koji inhibiraju produkciju proinflamacijskih citokina te tako smanjuju rizik za rak prostate.⁶⁴ Uporabom nesteroidnih antiupalnih lijekova, poput ibuprofena i aspirina također se može smanjiti rizik za rak prostate do 15%.³⁴

1.4.2.7. SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI

Postoji određeni odnos između spolno prenosivih bolesti i raka prostate. Tako sifilis i recidivne gonoreje povećavaju rizik za rak prostate za 2-3 puta.⁶⁵ Drugi autori izvješćuju o povećanom riziku od raka prostate u infekcija s humanim papiloma virusom i HIV-virusom te u promiskuitetnih osoba. Iako način njihova djelovanja nije jasan, spolno prenesene bakterije ili virusi odgovorni su za indukciju kronične upale prostate koja može biti uzrokom raka prostate.³⁴

1.4.2.8. UČESTALOST SPOLNIH ODNOSA

Rezultati novijih studija ukazuju kako povećana učestalost spolnih odnosa može biti indirektno povezana s povećanim rizikom za rak prostate, i to zbog veće mogućnosti infekcija, odnosno kao odraz pojačane androgene aktivnosti.³⁴ Leitzmann MF i sur. izvjestili su kako česte ejakulacije nemaju nikakva utjecaja na rak prostate.⁶⁶

1.4.2.9. VAZEKTOMIJA

Rezultati, samo nekih, od brojnih studija govore u prilog povezanosti ranije vazektomije s nastankom raka prostate. Vazektomija uzrokuje povećanu produkciju antispermijских antitijela, sniženje koncentracije hormona u spermi i smanjenu prostatičnu sekreciju. Još treba biti razjašnjeno može li to biti uzrokom raka prostate.³⁴

1.4.2.10. BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE (BHP)

Odnos između BHP i raka prostate još nije dovoljno razjašnjen. Danas se BHP ne smatra prekurzorom raka prostate, jer se rak prostate najčešće razvija u vanjskoj, perifernoj zoni prostate, a BHP se u pravilu razvija u unutrašnjoj, tranzicijskoj i u periuretralnoj zoni. Chokkalingam AP i sur. su u svojoj studiji na preko 85.000 pacijenata s BHP utvrdili kako je rizik za rak prostate u tih bolesnika oko 2%/10 godina veći od rizika u opće populacije.⁶⁷

1.4.2.11. IZLAGANJE IONIZIRAJUĆEM ZRAČENJU

Poznato je kako izlaganje ionizirajućim zračenjima nosi sa sobom povećani rizik za više vrsta raka. Rezultati studije Mylesa i sur. na 840 ispitanika ukazuju na moguću povezanost između izlaganja prostate rendgenskim dijagnostičkim postupcima, poput irigografije, rendgenske dijagnostike poremećaja kuka i natkoljenice, intravenske urografije i dr., i raka prostate.⁶⁸

1.4.2.12. OSTALI ČIMBENICI

Brojni ostali mogući čimbenici, poput alkohola, pušenja, dijabetesa i ciroze jetre, također su ispitivani, međutim, bez značajnijih rezultata.³⁴

1.4.3. GENETSKI ČIMBENICI

Rezultati brojnih studija ukazuju na povećanu učestalost raka prostate unutar obitelji, s dokazanim 2-3 puta većim rizikom od raka prostate u muškaraca čiji su najbliži rođaci (otac, brat, sin) oboljeli od raka prostate.⁶⁹ Lichtenstein P. i sur. izvijestili su kako gotovo 42% rizika za rak prostate otpada na genetske čimbenike.⁷⁰ Genetski čimbenici koji utječu na rak prostate uključuju samostalno ili kombinirano djelovanje rijetkih, snažno penetrirajućih gena, češćih, slabije penetrirajućih gena i gena koji djeluju grupno.³⁴

1.4.3.1. SNAŽNO PENETRIRAJUĆI BILJEZI

Analitičkim izdvajanjem i povezivanjem uspješno se pokazati kako se neki rano nastupajući tumori prostate mogu autozomno dominantno naslijediti, te se procjenjuje kako takvi nasljedni tumori nalaze u oko 10% svih bolesnika s rakom prostate.⁷¹ Uz veoma raznolike, ali obećavajuće rezultate do sad je opisano sedam lokusa, a to su HPC1, HPC2, HPCX, HPC20, CAPB, PCAP te neimenovani lokus na 8p22-23, a detaljnijim ispitivanjem nađen je još izvjestan broj potencijalnih gena, uključujući RNASEL, ELAC2 (HPC2) i MSR-1.^{72, 73} Izostanak pouzdanih rezultata istraživanja u svezi s utjecajem snažno penetrirajućih biljega govori u prilog tome, kako na nasljednu komponentu raka prostate utječu mnogobrojni čimbenici, uključujući obične, slabo penetrirajuće biljege, koji vjerojatno djeluju u interakciji s ostalim čimbenicima i čimbenicima okoliša.³⁴

1.4.3.2. OBIČNI SLABO PENETRIRAJUĆI BILJEZI

Rezultati epidemioloških studija u svezi s običnim polimorfizmom veoma su kantradiktorni i nepouzdana. Razlog je tome činjenica kako se je, posebno u

epidemiološkim studijama, kao posljedica nagloga povećanja broja genetskih podataka, zbog provjeravanja mnogobrojnih hipoteza jako povećala i mogućnost lažnih otkrića.³⁴

1.4.3.3. BIOSINTEZA I MEHANIZAM METABOLIZIRANJA ANDROGENA

Kako se u raka prostate radi o tumoru ovisnom o androgenima, vjerojatno postoji povezanost između biljega u genima čiji produkti utječu na biosintezu androgena i bolesti prostate. To potvrđuje i činjenica kako postoje dokazi o rasnoj, odnosno etničkoj varijaciji glede polimorfizma gena.^{74, 75} Novije epidemiološke studije ispitivale su utjecaj polimorfizma najmanje 9 gena koji utječu na biosintezu, metabolizam, transport i regulaciju androgena. Iako su rezultati tih studija obećavajući, još su previše nepouzdana za potvrdu značajne uloge bilo kojega od tih gena.³⁴

1.4.3.4. ČIMBENICI RASTA I NEANDROGENI HORMONSKI MEHANIZAM

Zahvaljujući serološkom dokazu o povezanosti s rakom prostate, izvjestan broj studija istraživao je rizik za rak prostate povezan s polimorfnim biljezima u genima koji utječu na mehanizme signalizacije inzulinskih i inzulinu sličnih čimbenika rasta. Rezultati tih studija ukazuju na vjerojatnost utjecaja inzulin gena i IGF-I na rak prostate, dok utjecaj IGF-II i IGFBP-3, kao ni biljega u receptorima D vitamina nije dokazan.³⁴

1.4.3.5. MEHANIZAM METABOLIZIRANJA KARCINOGENA

Geni koji kodiraju enzime za metaboliziranje kancerogenih tvari i drugih toksina mogu utjecati na rak prostate. Za detoksikaciju više raznih karcinogena odgovorne su glutathion-S-transferaze (GST). Dok su rezultati za GSTT1, GSTP1 i GSTM1 bili negativni, prvi rezultati za GSTM3 (210), paraoksonazu 1 (PON1) (165, 211), citokrom p450-1A1 (CYP1A1) (212-214), CYP3A4 (140, 215-217), CYP3A43 (217) i CYP1B1 bili su najčešće pozitivni.³⁴

Osim za GST, geni odgovorni za mehanizme metabolizma kancerogenih tvari vrlo su malo istraživani te još zahtijevaju potvrdu za svoj učinak.³⁴

1.4.3.6. MEHANIZMI ZA POPRAVAK DNK

Geni u mehanizmu za popravak DNK preveniraju prekide cjelovitosti DNK koji bi mogli uzrokovati promjene rasporeda gena, translokacije, pojačavanja i slabljenja i time pridonijeti razvitku raka.⁷⁶ Obećavajući su rezultati u izvješćima o biljezima u genima, koji kodiraju enzime za popravak DNK, uključujući križano komplementarne grupe 1 i 3 (XRCC1 i XRCC3) za popravak X-zrakama, humanu 8-oksoguanin glikozilazu I (hOGG1), grupu xeroderma pigmentosum D (XPD), metilguanin DNK metiltransferazu (MGMT, poznatu i kao alkilguanin DNK alkiltransferazu ili AGT) «ataxia telangiectasia» mutirani protein (ATM, koji utječe na signaliziranje oštećenja DNKA).³⁴

1.4.3.7. KRONIČNI UPALNI MEHANIZAM

Sve su brojniji dokazi o značajnoj ulozi upale u etiologiji raka prostate i sve češće ed rezultatima u svezi s transformirajućim čimbenikom rasta-beta (TGF-beta) i COX-2, kao i o negativnim rezultatima u čimbenika tumorske nekroze-alpha-308 (

TNF-alpha-308), interleukin-1-beta (IL-1-beta) i peroksizomni proliferatorski i aktivirani receptor-gamma (PPAR-gamma).³⁴

1.4.3.8. ANGIOGENTSKI MEHANIZAM

Sve brojnija su izvješća istraživanja o pojačavanju vaskularizacije koje stimulira rast tumora. Genetska istraživanja angiogeneze u raku prostate koja su uključila vaskularni endotelijalni čimbenik rasta (VEGF) te gene za IL-8 i IL-10, urodila su pozitivnim rezultatima.^{77, 78}

1.4.3.9. BIOLOŠKI MEHANIZMI U SVEZI S PREHRAMBENIM

NAVIKAMA

Jasno je kako genetska prijemljivost za enzime faza I i II (citokrom p450), utječe na odnos između određenih čimbenika prehrane i rizika za rak prostate. Primjerice, utjecaj zeljastoga povrća temelji se na velikom sadržaju glikozinolata i funkcionalnoj varijaciji u količini sadržanih enzima, posebno GSTM-1 i GSTM-2, koji metaboliziraju glikozinolate i izotiocijanate (ITC).⁵⁰ Tako je u muškaraca s genotipom GSTM-1 i velikim unosom zeljastoga povrća rizik za rak prostate značajno smanjen.⁷⁹

1.5. DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE KARCINOMA PROSTATE

1.5.1. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE

Osnovne metode pretraga za postavljanje dijagnoze raka prostate su digitorektalni pregled (DRE), određivanje serumske koncentracije prostatičnoga specifičnoga antigena (PSA) i transrektalni ultrazvuk (TRUS). DRE je nepouzdan, jer se do 80% karcinoma ne uspije palpirati, a pregledu nisu dostupni svi dijelovi prostate.⁸⁰ Nakon postavljene sumnje na postojanje raka prostate neophodna je patohistološka potvrda iz uzoraka tkiva prostate dobivenim sustavnim, multiplim, ultrazvučno vođenim biopsijama prostate.

U većine bolesnika rak prostate je lokaliziran u perifernoj zoni prostate te se nerijetko može digitorektalno palpirati, i to u volumena većega od 0.2 cm³.

Suspektno je svako otvrdnuće ili čvorić koji se pipa na prostati.

1.5.1.1. TUMORSKI BILJEZI

Određivanje koncentracije PSA omogućilo je rano otkrivanje karcinoma prostate. Iako PSA nije specifičan i povišen isključivo u raka prostate, on je ipak specifičan za prostatu, te može biti povišen i u upalnih bolesti prostate i u BHP. Manji porast PSA moguć je i kao posljedica učinjene DRE, postavljanja urinarnoga katetera, cistoskopskih pregleda, spolnoga odnosa itd. Gornja granica serumske koncentracije PSA iznosi 4 ng/ml.^{1, 6, 7, 81, 82} U vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/ml rak prostate će biti otkriven u 25-35%, a u vrijednosti viših od 10 ng/ml u 50-80% pregledanih pacijenata. U novije vrijeme otkriveno je kako 13.2% bolesnika s rakom prostate imalo niže PSA vrijednosti, tj. između 3 i 4 ng/ml.^{1, 6, 7, 81} Zbog toga se, osim određivanja koncentracije PSA, nastoji odrediti i omjer između slobodnoga i vezanoga PSA (udio slobodnog PSA u ukupnom PSA u nekarcinomskih bolesti u

pravilu je veći od 20%), gustoća PSA, brzina rasta PSA, dobno ovisne referentne vrijednosti itd.^{1, 6, 7} U SAD se sve češće preporuča 2,5 ng/ml kao referentna vrijednost PSA u serumu.

Sve više autora izvješćuje o značajnoj nepouzdanosti PSA u dijagnostici raka prostate i posljedičnom velikom broju nepotrebnih biopsija prostate.^{83, 84} Rezultat dugogodišnjih istraživanja, čiji je cilj bio otkriti tumorski marker za rak prostate s jače izraženom specifičnošću, je otkriće gena *differential display code 3* (DD3) početkom devedesetih godina 20. stoljeća, što se odnosi na jednu od više raspoloživih metoda identifikacije gena koji su različito eksprimirani.⁸⁵ Naziv DD3 kasnije je zamijenjen nazivom PCA3. Iako je gen PCA3 otkriven u Sjedinjenim američkim državama, prva translacija gena iz laboratorija u kliničku praksu učinjena je u Nizozemskoj.^{86, 87} Za test se upotrebljava mokraća dobivena nakon masaže prostate (po tri prijelaza prstom po svakom lobusu prostate). PCA3 test sastoji se od dvije komponente uz čiju pomoć se istovremeno određuju PCA3 i PSA mRNK, te nakon toga izračunava njihov kvocijent, odnosno pokazatelj PCA3 (*PCA3 Score*). PSA m RNK koji se nalazi u nazivniku kvocijenta predstavlja količinu specifičnoga staničnoga materijala iz prostate u uzorku urina. Pokazatelj PCA3 izražava ekspresiju PCA3 korigiranu za količinu epitelnih stanica prostate i benigne hiperplazije prostate. Još u ranoj fazi kliničkoga ispitivanja vrlo je brzo utvrđeno kako je vjerojatnost za postojanje raka prostate to veća, što je veća vrijednost pokazatelja PCA3.^{87, 88, 89} Kvantitativni pokazatelj PCA3 u korelaciji je s vjerojatnošću pozitivnoga nalaza biopsije prostate.⁸⁹ Uz vrijednost pokazatelja $PCA3 < 5$, ima samo 20% pozitivnih biopsija prostate, dok je uz vrijednost pokazatelja $PCA3 > 100$ rizik za pozitivni nalaz biopsije čak 67%. Vrlo je vjerojatno, kako će ovaj test biti posebno vrijedan u bolesnika s povišenim nalazom PSA, a negativnim nalazom biopsije prostate.⁸⁸

Fradet i sur. pokazali su u svojoj studiji na 1.000 ispitanika kako je uz graničnu vrijednost od PCA3 = 35 postignuta specifičnost za rak prostate od 76%, uz 50%-tnu senzitivnost testa. Specifičnost tPSA testa za rak prostate u istoj grupi ispitanika bila je samo 22%.^{89,90} Vjerojatno će u bliskoj budućnosti više molekularnih dijagnostičkih testova, koji se nalaze u fazi laboratorijskih testiranja, biti spremno za uvođenje u svakodnevnu kliničku praksu.⁹¹

1.5.1.2. TRANSREKTALNA SONOGRAFIJA PROSTATE (TRUS)

TRUS se koristi za dijagnostiku i «staging» raka prostate.^{92, 93, 94, 95} Ultrazvuk je pokazao u brojnim studijama senzitivnost od 44-90%, uz specifičnost od 30-74%. Primjena 3-D- i 4-D-sonografije zasad to nije značajno promijenila. Zbog toga se TRUS primjenjuje prvenstveno za ultrazvučno vođenu biopsiju prostate.⁸⁰ Prikaz raka prostate s TRUS može biti različit. Klasičan prikaz podrazumijeva nepravilna hipoehogena područja u perifernoj zoni prostate (slika 2.), ali često su područja raka izoehogena s okolnim tkivom (u gotovo 40% bolesnika), a rjeđe i hiperehogena.^{92, 93, 94, 95} TRUS omogućuje precizni ubod biopsijskom iglom u planirane sektore prostate, odnosno ciljanu punkciju sumnjive lezije.^{92, 93, 94, 95} U oko 50% bolesnika koji uz patološki nalaz PSA imaju uredan palpatorni nalaz, ultrazvučno vođenom multiplom biopsijom po sektorima prostate dokazuje se rak prostate. Iako se rak prostate najčešće prikazuje u ranoj fazi kao nepravilni areal smanjenoga ehogeniciteta, njegov ultrazvučni prikaz je vrlo varijabilan. Zbog toga samo mali broj bolesnika ima uredan PSA i palpatorni nalaz, a suspektan ili evidentan nalaz u TRUS.^{92, 93, 94, 95} U uznapredovalom stadiju raka prostate, kad tumor probije kapsulu i infiltrira okolne strukture, ultrazvučno ćemo vidjeti narušavanje i brisanje kapsule te infiltraciju raka prostate u seminalne vezikule.^{92, 93, 94,}

Uz CT, TRUS je svoju primjenu našao u brahiterapiji raka prostate.^{96, 97} Mnogo se očekuje od primjene kolor-Doppler ultrazvuka i elastografije, jer prvi rezultati njihove primjene pokazuju kako bi te dvije ultrazvučne metode mogle značajno poboljšati detekciju raka prostate, «grading» i «staging».⁸⁰

***Slika 2.** TRUS: Sagitalni prikaz prostate s malom hipoehogenom lezijom periferne zone desnoga lobusa (strelica)*

1.5.1.3. BIOPSIJA PROSTATE

Za točniju dijagnostiku neophodno je učiniti sustavnu biopsiju, te je zbog toga sekstant-biopsija dugo smatrana dijagnostičkim «zlatnim standardom». Međutim, i ovaj postupak je karakteriziran tek 50-85%-tnom senzitivnošću (slika 3).^{80, 92, 93, 94, 95} Ultrazvučno vođena sustavna multipla biopsija prostate s iglom od 18 G postala je dijagnostički standard u dobivanju uzorka tkiva prostate za patohistološku analizu.

b

***Slika 3.** Transrektalna ultrazvučna sonda s uređajem za ultrazvučno vođenu biopsiju prostate*

Ovakav pristup omogućuje uzimanje 6-12 uzoraka tkiva uz odgovarajuću antibiotsku zaštitu, bez ili samo s lokalnom anestezijom. Pojedinačne ciljane biopsije lezija pod kontrolom prsta indicirane su onda kad postoji palpabilni čvorić, a PSA je veći od 10 ng/ml. Prema prihvaćenim smjernicama radi se do 12 biopsija periferne zone prostate u različitim nivoima, i to po 6 uzoraka iz lijevoga i desnoga lobusa.^{1, 6, 7, 82} S namjerom poboljšanja rezultata uveden je i veći broj biopsija (u izabranih

pacijenata 20 do 40), koji je povezan i s većim brojem komplikacija. U usporednim studijama biopsije s 10, 12, 14 i 18 uboda često nisu bile učinkovitije od sekstant-biopsije, odnosno, drugim riječima, ni sustavna biopsija s primjenom većega broja uboda ne predstavlja sigurnu dijagnostičku metodu.^{1, 6, 7, 80, 82} Povećani rizik za otkrivanje klinički nesignifikantnih tumora, s posljedičnim nepotrebnim terapijskim postupcima, negativna je karakteristika takvoga biopsijskoga postupka. U slučaju negativnoga nalaza prve biopsije indicirane su ponovne biopsije u određenim vremenskim intervalima.^{1, 6, 7, 82} Drugom, ponovljenom biopsijom, dijagnosticira se rak prostate u daljnjih 10-35% bolesnika. Treba znati kako u 50-100% pacijenata s patohistološkom nalazom prostatične intraepitelne neoplazije visokoga stupnja (HGPIIN) postoji i neotkriveni rak prostate.^{1, 6, 7, 82} Zbog toga je u takvih bolesnika indicirano čim prije ponoviti biopsiju.^{1, 6, 7, 82} Biopsija seminalnih vezikula pridonosi preciznosti određivanja stadija bolesti i indicirana je u pacijenata s stadijem T2a i vrijednošću PSA većom od 10 ng/ml. Treba znati kako 70% pacijenata s lokaliziranim intrakapsularnim tumorom ima umjereno diferencirani tumor s *Gleason scorom* manjim od 6.^{1, 6, 7, 82}

1.5.2. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA RAKA PROSTATE

Za procjenu raka prostate važna su nam dva međusobno povezana aspekta:

- a) Patohistološko stupnjevanje maligniteta (*grading*) je sustav bodovanja za stupanj diferenciranosti raka prostate, nazvan *Gleasonovim zbrojem* (*Gleason score*), po američkom patologu Donaldu Gleasonu, koji ga je prvi primijenio 1966. (Slika 4.). Po tom sustavu stupanj diferenciranosti ocjenjuje se bodovima od 2-10, gdje je se 2 boda dodjeljuju za uzorak tkiva s najmanje agresivnim, odnosno niskim stupnjem, a 10 bodova za uzorak s

najagresivnijim, tj. visokim stupnjem diferenciranosti tumora. Ukupan rezultat je zbroj dvaju najvećim brojem bodova ocjenjenih patohistoloških obrazaca u uzorku tkiva bodovanih od 1-5, a kako bi bio uključen u zbroj u uzorku tkiva prostate, tumor mora zauzimati najmanje 5% volumena. Određivanje Gleasonova zbroja moguće je iz uzoraka punkcijskih biopsija prostate, iz tkiva dobivenoga transuretralnom elektroresekcijom prostate, transvezikalnom adenomektomijom i radikalnom prostatektomijom.^{81, 82}

***Slika 4.** Shematski prikaz patohistoloških gradusa adenokarcinoma prostate prema Gleasonu, Tannenbaum M. The Prostate. U: Urologic Pathology, Philadelphia: Lea and Febiger 1977;171-198. S dozvolom Myrona Tannenbauma, MD)*

U više od 95% slučajeva raka prostate radi se o adenokarcinomu s ishodištem u epitelnim stanicama prostate.⁹⁷

***Slika 5:** Adenokarcinom prostate (HE, povećanje X200). Detalj slike prikazuje žlijezde obložene svijetlim epitelom, krupnijih jezgara sa istaknutim nukleolima.*

Opisani su i drugi histološki nalazi, kao mucinozni ili «signet ring» tumori, adenoidni cistični karcinomi, karcinoid, karcinom velikih prostatičnih kanala te mikrocelularni nediferencirani karcinomi. Prepoznavanje ovih neuobičajenih varijanti je važno zbog moguće nedjelotvorne standardne hormonske terapije. Tumori s neuroendokrinim aspektom (karcinoid i nediferencirani mikrocelularni

tumor) mogu imati svoje ishodište u Kultchitskyevim stanicama, koje se nalaze u bazalnim slojevima prostatičnoga epitela.^{98, 99} Mikrocelularni tumori prostate imaju slične histološke i kliničke osobitosti poput ostalih ekstrapulmonarnih mikrocelularnih karcinoma. Karcinome prijelaznoga epitela koji rastu infiltracijski u prostatu ponekad je moguće pogrešno interpretirati kao adenokarcinom prostate. U slučaju prepoznatih karakteristika stanica prijelaznoga epitela ponekad je veoma teško razlikovati karcinom prijelaznoga epitela s infiltracijom u prijelazni epitel distalnih prostatičnih kanalića od tumora koji iz epitela mokraćnoga mjehura prodire u prostatične kanaliće.¹⁰⁰

b) TNM (tumor-čvor-metastaza) je klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije, na temelju koje provodimo klinički «staging» raka prostate.^{81, 82, 101} Procjenjuje se veličina primarnoga tumora, broj zahvaćenih limfnih čvorića i moguće udaljene metastaze.

Za točnu procjenu kliničkoga stadija (tablica 1) raka prostate («staging»), o kojem ovisi izbor načina liječenja, osim rutinske abdominalne pansonografije i pregledne snimke prsnih organa, ponekad su neophodni dodatni dijagnostički postupci poput kompjuterizirane tomografije zdjelice (CT) ili nuklearne magnetske rezonance (NMR), te scintigrafije skeleta s izotopom tehnecija Th⁹⁹.^{1, 6, 7, 82}

Tumorski «staging» je prvi nivo u procjeni lokalnoga tumorskoga stadija, a odlučujuće za izbor načina liječenja je razlikovanje između intrakapsularnoga, lokaliziranoga (T1-T2) i lokalno proširenoga tumora koji je probio kapsulu prostate (T3-T4). Serumska koncentracija PSA je viša u uznapredovalim stadijima bolesti, a u kombinaciji s patohistološkim gradusom i kliničkim stadijem ima značajan upliv na prognozu bolesti. TRUS nije uvijek dovoljan za procjenu ekstrakapsularne

ekstenzije bolesti, naime, 60% pT3 tumora se ne otkriva TRUS-om prijeoperacijski. Iako nam TRUS može biti od pomoći, razlikovanje između stadija T2 i T3 ne smije se temeljiti isključivo na TRUS-u.⁸¹

Tablica 1. TNM klasifikacija raka prostate

STADIJ		OPIS
T		Tumor prostate
	T_x T₀	Primarni tumor se ne može utvrditi Nema dokaza o postojanju primarnog tumora
T1		Klinički nemanifestan tumor, nepalpabilan, nevidljiv za TRUS
	T1a T1b T1c	Slučajni patohistološki nalaz u manje od 5% pregledanoga tkiva Slučajni patohistološki nalaz u više od 5% pregledanoga tkiva Tumor pronađen sustavnom biopsijom prostate (povišeni PSA)
T2		Tumor ograničen na prostatu
	T2a T2b T2c	Tumor zahvaća do polovine jednoga lobusa prostate Tumor zahvaća više od polovine samo jednoga lobusa prostate Tumor zahvaća oba lobusa prostate
T3		Tumor probija kapsulu prostate
	T3a T3b	Jednostrano ili obostrano ekstrakapsularno širenje tumora Tumor zahvaća seminalne vezikule
T4		Tumor je fiksiran i zahvaća i druge priležće anatomske strukture: vrat mokraćnoga mjehura, vanjski analni sfinkter, analni levatorni mišić i/ili zid zdjelice
N		Regionalni limfni čvorovi
	N_x N₀ N₁	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima nisu dokazane Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M		Udaljene metastaze
	M_x M₀ M₁ M1a M1b M1c	Postojanje udaljenih metastaza nije dokazano Bez udaljenih metastaza Postoje udaljene metastaze Metastaze u udaljenim limfnim čvorovima Koštane metastaze Udaljene metastaze u drugim organima

Usprkos ranijim tvrdnjama o tome kako je dinamična, kontrastna, endorektalna magnetska rezonanca prostate puno osjetljivija od TRUS-a za detekciju peripostatične invazije, budućnost će vjerojatno pripasti kontrastnom 3D TRUS-u, kao značajno

jeftinijoj i bržoj dijagnostici.^{1, 6, 7, 82, 102} Pozitronska emisijska tomografija mogla bi u budućnosti imati značajnu ulogu u dijagnostici u bolesnika s relapsom bolesti nakon radikalne prostatektomije.^{103, 104}

N-«staging» treba provesti samo u bolesnika u kojih nalaz može neposredno utjecati na odluku o daljnjem liječenju. Visoke vrijednosti PSA, tumorski stadiji T2b-T3, slabo diferencirani tumor («Gleason score» > 7) i dokaz perineuralne invazije, povezani su s visokom učestalošću metastaza u limfne čvorove.^{1, 6, 7, 82} U pacijenata s koncentracijom PSA manjom od 20 ng/ml, stadijem T2a ili nižim i patohistološkim gradusom 6 ili manjim, vjerojatnost za postojanje metastaza u limfnim čvorovima je manja od 10%, te ne trebaju biti izloženi postupcima za utvrđivanje N-stadija.^{1, 6, 7, 82} Udio patohistološkoga obrasca *Gleason 4* u uzorcima biopsije prostate, značajan je u procjeni zahvaćenosti limfnih čvorova malignom bolesti prostate. Ako u jednom od uzoraka dominira *Gleason 4*, ili je on prisutan kao nedominantan u više od 3 uzorka biopsije prostate, rizik za metastaze raka prostate u limfnim čvorovima je između 20-45%.^{1, 6, 7, 82} Najtočniji za N-«staging» je nalaz patohistološke pretrage nakon operacijske limfadenektomije regionalnih limfnih čvorova, kako otvorenom tako i laparoskopskom metodom.^{1, 6, 7, 82}

M-«staging» predstavlja procjenu postojanja udaljenih metastaza raka prostate. Aksijalni skelet zahvaćen je u oko 85% pacijenata koji umiru od raka prostate.^{1, 6, 7, 82} Povišenu razinu koštane alkalne fosfataze u serumu nalazimo u 70% pacijenata s koštanim metastazama, često vidljivim na rendgenskim snimkama skeleta, međutim, scintigrafija kosti s radioaktivnim tehnejem je najosjetljivija pretraga u otkrivanju koštanih metastaza.^{1, 6, 7, 82} Osim u kosti, rak prostate može metastazirati u bilo koji organ, najčešće u udaljene limfne čvorove, pluća, jetru, mozak i kožu.^{1, 6, 7, 82} Vrlo se rijetko događa da bolesnici u kojih je PSA viši od 100 ng/ml, nemaju udaljenih

metastaza.^{1, 6, 7, 82} Smatra se kako u bolesnika bez simptoma, čiji je PSA manji od 20 ng/ml, a tumor dobro ili umjereno diferenciran, nisu indicirani dijagnostički postupci sa ciljem isključivanja postojanja udaljenih metastaza.^{1, 6, 7, 82}

Izbor načina liječenja karcinoma prostate ovisi o TNM stadiju, koncentraciji PSA i patohistološkom gradusu, te obuhvaća nekoliko modaliteta, od radikalnoga kirurškoga liječenja, radioterapije, hormonalne terapije do citostatske terapije.^{1, 6, 7, 82}

Pod *radikalnom prostatektomijom* podrazumijevamo svekoliko odstranjenje prostate između uretre i mjehura, zajedno sa seminalnim vezikulama, bilo retropubičnim, transperinealnim ili laparoskopskim pristupom, s ili bez regionalne limfadenektomije.^{1, 6, 7, 82} Indikacija za ovu operaciju postavlja se u potencijalno izlječivih bolesnika s rakom prostate i očekivanim preživljenjem dužim od 10 godina.^{1, 6, 7, 82} Na ovaj način mogu biti liječeni pacijenti T1a,b i c, T2, te oni s stadijem T3 kada je ekstrakapsularna ekstenzija unilateralna, PSA manji od 20 ng/ml, a *Gleason score* manji od 8.^{1, 6, 7, 82} Zasad radikalna prostatektomija kao način liječenja lokaliziranoga rak prostate ima najbolje preživljenje u usporedbi s ostalima.^{1, 6, 7, 82} Većina urologa se slaže kako ne bi trebalo pristupiti radikalnoj prostatektomiji ukoliko postoji patohistološki dokaz metastaza raka prostate u limfnim čvorovima. Rezultati radikalne prostatektomije u većini studija su podjednaki. Petogodišnje razdoblje bez porasta PSA ima 70-84% pacijenata, a desetogodišnje 52-74% pacijenata.^{1, 6, 7, 82}

U bolesnika u kojih je povećan operacijski rizik ili onih koji odbijaju operacijsko liječenje moguće je liječenje *radioterapijom* kao ekvivalentom radikalne prostatektomije. Rezultati studije D'Amica i sur. iz 2002. daju operaciji u bolesnika s malim ili intermedijarnim rizikom laganu prednost pred radioterapijom. Naglasak je pritom stavljen na „osmogodišnje PSA-preživljavanje“. Postotak PSA- preživljavanja

bio je za operirane bolesnike s malim rizikom 88%, dok je PSA preživljavanje u bolesnika koji su liječeni radioterapijom bilo 78%.¹⁰³

U bolesnika s ekstrakapsularnim rastom tumora ili dokazanim limfatičkim metastazama ne postoji indikacija za radikalno operacijsko liječenje. U tih bolesnika indicirano je liječenje *androgenom deprivacijom* (ADT) LH-RH analogima ili kirurškom kastracijom, u kombinaciji s antiandrogenima (kompletna androgena blokada – CAB) ili bez njih. Daniel MJ i sur. imali su u svojoj 5-godišnjoj studiji na uzorku sastavljenom od 81 bolesnika liječenih s ADT procijenjenu incidenciju pogoršanja PSA u 25%, progresiju lokalnoga nalaza u 9%, udaljeno napredovanje tumora u 4% bolesnika, opću smrtnost 22% te specifičnu smrtnost od raka prostate 5%. Rezultati randomiziranih kontroliranih studija ukazuju na učinkovitost ADT u kontroli uznapredovaloga raka prostate i poboljšanju preživljenja bolesnika s visokim rizikom, u kombinaciji s drugim metodama liječenja.¹⁰⁴

S obzirom na hormonsku osjetljivost karcinoma prostate, Scher i sur. su 1996. definirali hormonski rezistentni rak prostate (HRPC) kao tumor koji je uz androgenu deprivaciju karakteriziran nedostatkom osjetljivosti na sve mogućnosti hormonske manipulacije.¹⁰⁵ ADT ima u početku povoljan učinak na 70-80% bolesnika, međutim ne može se govoriti o njenom kurativnom učinku. Nakon 1-3 godine u većine bolesnika rak prostate postaje hormonski neovisan (HRPC).^{106, 107}

Dugo je vladalo mišljenje kako liječenje HRPC kemoterapijom donosi bolesniku više štete zbog neugodnih nuspojava, nego što ima koristi od toga. Rezultati liječenja s vidljivim učinkom u svega 4,5-8,7% bolesnika i prosječnim preživljavanjem od 7-12 mjeseci bili su sve samo ne povoljni. Izvjesni optimizam glede preživljenja bolesnika s hormonski rezistentnim rakom prostate donose rezultati

dviju novijih velikih studija provedenih na bolesnicima liječenim docetakselom, odnosno mitoksantronom, oba u kombinaciji s prednisonom, i preživljavanjem od 18,9, odnosno 16,5 mjeseci.^{108, 109, 110, 111} Kako mitoksantron, tako i taksani, primjerice docetaksel, omogućavaju preživljenje bolesnika s HRPC od 15-18 mjeseci, pozitivan odgovor na terapiju u smislu pada vrijednosti PSA za 30-50% i smanjenje bolova u 30% bolesnika, ali istovremeno uzrokuju brojne ozbiljne nuspojave, poput neutropenije, poremećaja funkcije lijevoga ventrikla, senzoričke neuropatije i dr.¹¹²

Do nedavno je prevladavalo uvjerenje o tome kako je za razvitak raka prostate odgovoran muški spolni hormon koji se stvara u gonadama i nadbubrežnoj žlijezdi. Sad, međutim, postoje nova saznanja o tome kako se iz gonada i nadbubrežne žlijezde proizvodnja muškoga spolnoga hormona premješta u sam tumor koji proizvodi vlastite androgene za stimulaciju njegova rasta, što može predstavljat temeljni čimbenik za progresiju bolesti.¹¹³

Tablica 2. Prikaz načina liječenja raka prostate

STADIJ	LJEČENJE	INDIKACIJE
T1a	Redovite kontrole	- bolesnici s očekivanim preživljenjem duljim od 10 godina - u bolesnika s očekivanim preživljenjem kraćim od 10 godina indiciran je opetovani <i>restaging</i> koji uključuje TRUS i biopsiju
	Radikalna prostatektomija	- mlađi bolesnici i bolesnici sa slabo diferenciranim tumorom
	Radioterapija	- mlađi bolesnici i bolesnici sa slabo diferenciranim tumorom - bolesnici nakon TURP-a (zbog većega rizika od postoperacijskih komplikacija)
T1b-T2b	Redovite kontrole	- bolesnici čije je procijenjeno preživljenje kraće od 10 godina - bolesnici koji odbijaju terapiju
	Radikalna prostatektomija	- standardni način liječenja u bolesnika s očekivanim preživljenjem duljim od 10 godina
	Radioterapija	- alternativa radikalnoj prostatektomiji za bolesnike čije je očekivano preživljenje dulje od 10 godina i odluče se za ovaj način liječenja - bolesnici u kojih postoji kontraindikacija za operaciju - bolesnici sa slabo diferenciranim tumorom i očekivanim preživljenjem između 5 i 10 godina
	Androgena deprivacija (ADT)	-bolesnici sa simptomima, nepodogodni za operaciju ili zračenje
	Kombinacija neoadjuvantne ADT (3 mjeseca prije) i radioterapije	- bolja lokalna kontrola bolesti ali bez upliva na preživljenje
	Kombinacija radioterapije i ADT (3 god.)	- bolji učinak u bolesnika sa slabo diferenciranim tumorom
T3-T4	Redovite kontrole	- opcija u bolesnika s T3-stadijem tumora, bez simptoma ili s umjereno diferenciranim tumorom i očekivanim preživljenjem kraćim od 10 godina
	Radikalna prostatektomija	- opcija u pacijenata niskoga T3-stadija s PSA<20 ng/ml, <i>Gleason score</i> <8 i očekivanim preživljenjem duljim od 10 godina
	Radioterapija	- novotvorina T3 (N0)-stadija, s očekivanim preživljenjem od 5-10 godina. Ako se ne može postići ukupna doza zračenja >70Gy neophodna je kombinacija s ADT
	ADT	- bolesnici s uznapredovalim tumorom T3-T4-stadija, PSA>25ug/l
	Kombinacija ADT i radioterapije	- postižu se bolji rezultati nego sa samom radioterapijom
N+, M0	Redovite kontrole	- bolesnici bez simptoma, koji odbijaju drugi način liječenja
	Androgena deprivacija	- standardni način liječenja
M+	Androgena deprivacija	- standardni način liječenja

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovoga istraživanja su sljedeći:

1. proučiti epidemiologiju raka prostate od 1972. do 2007. u Primorskogoranskoj županiji,
2. usporediti i pokazati postoji li povezanost između uvođenja novih dijagnostičkih metoda i promjena epidemioloških značajki raka prostate,
3. utvrditi utječu li promjene epidemioloških značajki raka prostate na izbor načina liječenja,
4. ispitati da li dolazi do promjena u patohistološkim i biološkim karakteristikama raka prostate kroz 35 godišnje razdoblje, te
5. ispitati postoji li povezanost između javnozdravstvene osviještenosti i ranoga otkrivanja raka prostate.

3. ISPITANICI I METODE RADA

Studijom je obuhvaćeno 1967 novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u razdoblju od 1973. do 2007. godine u Primorskogoranskoj županiji (PGŽ). Bolesnici su od 1973.-2004. liječeni Odjelu za urologiju Klinike za kirurgiju, a od 2005.-2007. godine na Klinici za urologiju Kliničkoga bolničkoga centra Rijeke. Svi podaci neophodni za ovu studiju (dob, adresa, način liječenja, korištene dijagnostičke metode, patohistologijska dijagnoza, razlog dolaska kod specijaliste urologa itd.) dobiveni su pregledom kartona i povijesti bolesti bolesnika pohranjenih u arhivama 4 urološke ambulante Klinike za urologiju Kliničkoga bolničkoga centra Rijeke, arhiva i datoteka Zavoda za patologiju Medicinskoga fakulteta u Rijeci i Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo Primorskogoranske županije. Također su korišteni podaci o pobolu i smrtnosti od raka prostate u Republici Hrvatskoj (RH), od 1968.-2006., iz Registra za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo.

U ovom je istraživanju korišten longitudinalni, retrospektivni «Case control» studijski dizajn, čijom su primjenom istražene vjerojatnosti pojavljivanja karcinoma prostate u muškaraca na području PGŽ koji su stari 40 i više godina, u 35-godišnjem razdoblju. Pritom je posebno učinjen izračun vjerojatnosti pojavljivanja («Odd's ratio») raka prostate sa simptomima, raka prostate bez simptoma te raka prostate s metastazama, kako za tri dobne skupine, tako i specifično za tri različita vremenska razdoblja (prvo, 12-godišnje, od 1973.-1984., drugo, 16-godišnje, od 1985.-2000. te treće, sedmogodišnje, od 2001.-2007.), sve sukladno postavljenim specifičnim ciljevima istraživanja. Posebno je istražena frekvencija, odnosno vjerojatnost pojavljivanja raka prostate s obzirom na starost bolesnika. Za izračunavanje dobne incidencije korišteni su podaci iz Popisa stanovništva od 1971., 1981., 1991. i 2001. godine.¹¹²

Ispitanici su podijeljeni u tri grupe po vremenskim razdobljima:

- a) od 1973. – 1984. godine,
- b) od 1985. – 2000. godine i
- c) od 2001. – 2007. godine.

Svaka grupa podijeljena je po:

- *incidenciji,*
- *smrtnosti,*
- *dobi (≤ 49 godina, 50-69 godina, ≥ 70 godina),*
- *stupnju diferenciranosti tumora,*
- *prisutnosti ili odsutnosti simptoma i*
- *prisutnosti ili odsutnosti metastaza.*

Za stupnjevanje diferenciranosti tumora upotrijebljena je podjela na:

- *dobro diferencirane (DD; odgovarajući Gleason scoru 2-4),*
- *umjereno diferencirane (UD; odgovarajući Gleason scoru 5-7) i*
- *slabo diferencirane tumore (SD; odgovarajući Gleason scoru 8 - 10).*

Dodatno su uspoređene stope incidencije i smrtnosti u raka prostate u Primorsko-goranskoj županiji od 1973.-2006., odnosno 1973.2007. godine.

Numerički podatci prikazani su uz pomoć mjera srednjih vrijednosti, aritmetičke sredine i disperzije, te standardne devijacije. Za testiranje hipoteze između dviju nezavisnih grupa korišten je Student-t test. Za testiranje hipoteza različite učestalosti (distribucija) promatranih parametara korišten je χ^2 test. U ispitanika

svih triju grupa uspoređivani su rezultati praćenih parametara tijekom tri razdoblja. Za procjenu rizika korištena je vrijednost «*Odds ratio*» s 95%-tnim intervalom pouzdanosti («*Confidence interval*»).

4. REZULTATI

4.1. OPĆI DIO

4.1.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST

Ispitanici obuhvaćeni ovom studijom su muškarci oboljeli od raka prostate tijekom 35 godina, od 1973.-2007., na području Primorskogoranske županije (PGŽ), ukupno njih 1967.

Slika 6. Dijagramski prikaz broja novootkrivenih bolesnika od raka prostate u PGŽ po godinama od 1973.-2007.

Dijagramski prikaz na slici 6. prikazuje kretanje incidencije raka prostate na području PGŽ u razdoblju od 1973.-2007. godine. U promatranom razdoblju od 35 godina godišnji broj novootkrivenih bolesnika s rakom prostate povećao se je za više od osamdeset puta, od 3 bolesnika 1973., na 252 u 2007. godini.

Slika 7. Dijagramski prikaz dobo standardizirane incidencije raka prostate na području današnje PGŽ od 1973.-2007.

Na dijagramskom prikazu na slici 7. uočljiv je porast dobo standardizirane incidencije raka prostate u PGŽ od 3,03 u 1973., na 145,89/100.000 muškaraca u 2007. godini. U dva navrata tijekom promatranoga 35-godišnjega razdoblja, 1985. i 2001., vidi se nagli porast broja novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području današnje PGŽ. Također je razvidno kako je nakon prva dva promatrana razdoblja, od 1973.-1983. i od 1985—2000., tijekom kojih se incidencija nije

značajno mijenjala, u trećem razdoblju, od 2001.-2007. upadljiv veoma brz, dramatičan rast incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate.

Slika 8. Usporedni dijagramski prikaz stopa incidencije raka prostate u Republici Hrvatskoj i PGŽ, od 1972.-2006.

Na dijagramskom prikazu na slici 8., uz kontinuirani rast incidencije raka prostate u Republici Hrvatskoj, od 2001. godine nadalje očigledan je značajno veći porast incidencije raka prostate u PGŽ u odnosu na incidenciju u Republici Hrvatskoj.

Tablica 3. Usporedba stopa incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ i RH, od 1973.-2007.

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa incidencije u RH	30,42	0,0021	0,9983
Stopa incidencije u PGŽ	32,94		

U tablici 3. Student-t testom uspoređene su stope incidencije raka prostate u RH i PGŽ, kroz cijelo promatrano razdoblje od 1973.- 2007. U promatranom razdoblju nema statistički značajne razlike između dviju uspoređenih vrijednosti (P = 0,99).

Slika 9. *Dijagramski prikaz dobno standardizirane smrtnosti od raka prostate u PGŽ, od 1973.-2007.*

Iz dijagramskoga prikaza na slici 9. razvidan je gotovo osmorostruki porast smrtnosti od karcinoma prostate u PGŽ u 35-godišnjem razdoblju, od početnih 5,7 u 1973., na 40,75/100.000 u 2007. godini. Taj je rast bio značajno brži od 1990., pa sve do kraja studije, 2007. godine.

Slika 10. *Usporedni dijagramski prikaz stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ od 1973.-2007.*

Uspoređujući stope smrtnosti u RH i PGŽ na grafičkom prikazu na slici 10., uočava se kako je stopa smrtnosti od raka prostate u PGŽ tijekom prvih 20 godina studije bila značajno niža od one u RH. Značajniji rast smrtnosti u PGŽ tijekom sljedećih 15 godina rezultirao je na kraju 35-godišnje studije zamjetno višom stopom smrtnosti od raka prostate u PGŽ u odnosu na onu u RH. Stopa smrtnosti od raka prostate bila je 2007. godine u RH 29,8, a u PGŽ 40,75/100.000 muškaraca.

Tablica 4. *Usporedba stopa smrtnosti bolesnika s rakom prostate u PGŽ i RH, od 1973.-2007.*

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa smrtnosti u RH	18,05	7,8778	0,0001
Stopa smrtnosti u PGŽ	14,13		

Tablica 4. prikazuje rezultat usporedbe stopa smrtnosti od raka prostate u PGŽ i RH, od 1973. do 2007. godine Student-t testom. U promatranom razdoblju srednja stopa smrtnosti u RH bila je statistički značajno veća od stope u PGŽ ($P < 0,05$).

Slika 11. Usporedni dijagramski prikaz stopa incidencije i smrtnosti od raka prostate u PGŽ, od 1973.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 11. uočljiv je od 2001.-2007. godine značajno brži rast stope incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u odnosu na stopu smrtnosti od raka prostate u PGŽ.

Slika 12. Grafički prikaz ukupnih udjela bolesnika s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ, po trima promatranim razdobljima

Iz grafičkoga prikaza na slici 12. razvidno je kako grupa bolesnika iz razdoblja od 2001.-2007 godine, njih 1228 (62%), čini najveći dio bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u našoj studiji.

4.1.2. DOB ISPITANIKA OD 1973.-2007.

Srednja životna dob naših ispitanika za promatrano razdoblje od 1973.-2007. bila je 70,2 ($\pm 7,9$) godine, u rasponu od 39 do 94 godine. Najniža prosječna starost od 65 godina zabilježena je 1975., dok je najviša, 75,1 godina, zabilježena 1983.

Tablica 5. *Prosječna starost novootkrivenih bolesnika s rakom prostate po trima promatranim razdobljima*

Razdoblje	1973.-1984.	1985.-2000.	2001-2007.	1973.-2007.
Srednja starost (godine)	71,4 (± 7,7)	67,6 (± 8,8)	70,2 (± 7,6)	70,2 (± 7,9)

Iz tablice 5. razvidno je kako je prosječna starost novooboljelih od raka prostate u svima trima ispitivanim razdobljima bila gotovo podjednaka. Ujedno, srednja starost po grupama i srednja starost za cijelo promatrano razdoblje od 35 godina, međusobno se statistički značajno ne razlikuju.

Slika 13. *Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama u razdoblju od 1973.-2007. godine*

Na grafičkom prikazu na slici 13. uočljivo je kako je tijekom 35 ispitivanih godina najučestalija frekvencija novootkrivenih bolesnika s rakom prostate, njih 1129 (57%), bila u grupi ispitanika starijih od 70 godina, a najmanja, njih samo 18 (< 1%), u grupi muškaraca mlađih od 49 godina.

Slika 14. *Grafički prikaz udjela dobnih skupina u trima promatranim razdobljima od 1973.-2007.*

Grafički prikaz na slici 14. prikazuje usporednu podjelu ispitanika po dobnim skupinama, tijekom 35-godišnjega trajanja studije. Uočljivo je kako je kroz sva tri

promatrana razdoblja zastupljenost bolesnika s novootkrivenim rakom prostate tijekom cijeloga trajanja studije u svima trima skupinama, ostala gotovo podjednaka.

Tablica 6. *Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama u trima promatranim razdobljima*

Dob	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
≤49 godina	0 (0%)	10 (1,5%)	8 (0,7%)	6,732	0,1508
50-69 godina	31 (35,5%)	264 (40,8%)	523 (42,6%)		
≥70 godina	60 (64,5%)	374 (57,7%)	697 (56,7%)		

Iz rezultata prikazanih na tablici 6. razvidno je kako se učestalost novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području današnje PGŽ tijekom tri odvojeno promatrana razdoblja u ukupnom trajanju od 35 godina, s obzirom na dobne skupine statistički značajno ne razlikuje ($\chi^2 = 6,732$ P = 0,1508).

4.1.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI RAKA PROSTATE (GRADING)

Slika 15. *Grafički prikaz raspodjele ispitanika po stupnju diferenciranosti raka prostate u PGŽ od 1973.-2007.*

Na grafičkom prikazu na slici 15. uočljivo je kako je u ukupnom broju od 1966 ispitanika, u njih gotovo 80% dijagnosticiran dobro ili umjereno diferencirani rak prostate.

Slika 16. Grafički prikaz udjela triju stupnjeva diferenciranosti tumora u novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području današnje PGŽ, po trima promatranim razdobljima, od 1973.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 16. uočavaju se značajne promjene u udjelima triju stupnjeva diferenciranosti tumora u novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području današnje PGŽ tijekom promatranih 35 godina. Uz postupno smanjivanje udjela dobro i slabo diferenciranih, bilježi se značajan porast udjela umjereno diferenciranih tumora.

Tablica 7. Raspodjela po stupnju diferenciranosti raka prostate na području PGŽ, u odnosu na sva tri promatrana razdoblja tijekom 35 godina

	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
Dobro	45 (49,4%)	234 (36,2%)	197 (16%)	177,42	<0,05
Umjereno	23 (25,3%)	283 (43,6%)	854 (69,5%)		
Slabo	23 (25,3%)	131 (20,2%)	177 (14,5%)		

U tablici 7. uočljivo je tijekom studije značajno smanjenje učestalosti bolesnika s dobro i slabo diferenciranim tumorom, te istovremenim velikim porastom udjela bolesnika s umjereno diferenciranim tumorom, uz statistički značajne razlike ($\chi^2 = 177,424$ P $\ll 0,05$).

Slika 17. Promjene u udjelima stupnjeva diferenciranosti raka prostate u novootkrivenih bolesnika na području PGŽ, od 1973.-2007.

Na grafičkom prikazu na sl. 17. uočljiv je među muškarcima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ, tijekom 35 promatranih godina, relativno konstantan udio slabo diferenciranih tumora. Za to vrijeme dobro diferencirani tumori postali su rijetkost, ali se je značajno povećao udio umjereno diferenciranih tumora.

Slika 18. Grafički prikaz raspodjele ispitanika po dobi i stupnju diferenciranosti raka prostate od 1973.-2007.

Promatrajući raspodjelu po dobi i stupnju diferenciranosti raka prostate u novootkrivenih bolesnika u PGŽ, od 1973.-2007., prikazanu na sl. 18., uočljivo je kako se učestalost dobro diferenciranih tumora smanjuje usporedo s porastom životne dobi.

Slika 19. Grafički prikaz raspodjele po stupnju diferenciranosti raka prostate u novootkrivenih bolesnika mlađih od 49 godina, na području današnje PGŽ, s obzirom na tri promatrana razdoblja od 1973 - 2007.

Iz grafičkoga prikaza na slici 19. razvidno je kako na području današnje PGŽ u prvom promatranom razdoblju, od 1973.-1984., nije bilo bolesnika mlađih od 49 godina. Uspoređujući razdoblje od 1985.-2000. s onim od 2001.-2007., u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate mlađih od 49 godina, u razdoblju od 1973.-2007., uočava se značajan pad udjela dobro diferenciranih i porast udjela umjereno diferenciranih tumora.

Tablica 8. *Raspodjela po stupnju diferenciranosti raka prostate u novootkrivenih bolesnika mlađih od 49 godina, na području današnje PGŽ, s obzirom na tri promatrana razdoblja od 1973.-2007.*

Stupanj diferenciranosti	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
Dobar	0 (0%)	5 (50%)	2 (25%)	1,189	0,5551
Umjeren	0 (0%)	4 (40%)	5 (62,5%)		
Slab	0 (0%)	1 (10%)	1 (12,5%)		

U tablici 8. uspoređena je zastupljenost tri stupnja diferenciranosti tumora u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate mlađih od 49 godina, na području današnje PGŽ, od 1973.-2007. Utvrđeno je kako ne postoji statistički značajna razlika u stupnju diferenciranosti tumora između tri promatrana razdoblja ($\chi^2 = 1,189$ P = 0,55).

Slika 20. *Grafički prikaz raspodjele po stupnju diferenciranosti raka prostate u ispitanika u dobi od 50 do 69 godina, po tri promatranim razdobljima od 1973.-2007.*

Na grafičkom prikazu na slici 20., uspoređujući tri promatrana razdoblja od 1973.-2007. u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u dobi od 50-69 godina, na području današnje PGŽ, jasno se uočava postupno smanjenje udjela dobro diferenciranih i povećanje udjela umjereno diferenciranih tumora.

Tablica 9. *Raspodjela po stupnju diferenciranosti raka prostate u novih bolesnika u dobi od 50 do 69 godina, na području današnje PGŽ, od 1973.-2007.*

Stupanj diferenciranosti	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
Dobar	22 (68,8%)	113 (41,2%)	96 (18,5%)	76,444	<0,05
Umjeren	9 (28,1%)	126 (45,9%)	359 (68,8%)		
Slab	1 (3,1%)	35 (12,9%)	66 (12,7%)		

U tablici 9. uspoređena je zastupljenost tri stupnja diferenciranosti u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u dobi od 50-69 godina, na području današnje PGŽ, od 1973.-2007. Utvrđeno je kako postoje statistički značajne razlike u stupnju zloćudnosti tumora između tri promatrana razdoblja ($\chi^2 = 76,444$ <ž P = 0,05).

Slika 21. *Grafički prikaz raspodjele po stupnju diferenciranosti raka prostate u novih bolesnika starijih od 70 godina, na području današnje PGŽ, u odnosu na tri promatrana razdoblja od 1973.-2007.*

Na grafičkom prikazu na slici 21., uspoređujući tri promatrana razdoblja od 1973.-2007. u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate starijih od 70 godina, na

području današnje PGŽ, uočava se, kao i u ostalima dvjema dobnim grupama, postupni značajan pad udjela dobro diferenciranih i porast udjela umjereno diferenciranih tumora.

Tablica 10. Raspodjela po stupnju diferenciranosti raka prostate u novih bolesnika starijih od 70 godina, na području današnje PGŽ, u odnosu na tri promatrana razdoblja od 1973.-2007.

Stupanj diferenciranosti	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
Dobar	24 (39,3%)	117 (32%)	99 (14,1%)	114,896	<<0,05
Umjeren	14 (23%)	153 (42%)	491 (70,1%)		
Slab	23 (37,7%)	95 (26%)	110 (15,8%)		

U tablici 10. uspoređena je zastupljenost tri stupnja diferenciranosti tumora u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate starijih od 70 godina, na području današnje PGŽ, od 1973.-2007. Utvrđeno je kako postoji statistički značajna razlika u stupnju zloćudnosti tumora između tri promatrana razdoblja ($\chi^2 = 114,896$ P < 0,05).

4.1.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI

Slika 22. Grafički prikaz ukupnoga udjela simptomatskih bolesnika među muškarcima s novootkrivenim karcinomom prostate na području PGŽ od 1973.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 22. vidi se kako je 61% bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u razdoblju od 1973.-2007. imalo različite, najčešće nespecifične simptome u svezi s urogenitalnim sustavom.

Tablica 12. «Odd's ratio» simptomatskih i asimptomatskih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate s obzirom na dob, na području današnje PGŽ, od 1973.-2007.

Dob	Simptomatski bolesnici	Asimptomatski bolesnici	OR	95% CI
≤ 69 godina	400	456	0,37	0,31 – 0,44
≥ 70 godina	796	334		

«Odd's ratio» između simptomatskih bolesnika mlađih od 69 i onih starijih od 70 godina za cijelo 35-godišnje razdoblje iznosi 0,37. Iz toga slijedi kako su izgledi za pojavu raka prostate u muškaraca s nespecifičnim urološkim simptomima, u skupini muškaraca starih 70 godina i više, 2,7 puta veći od istih izgleda u onih mlađih od 69 godina. S 95%-tnom sigurnošću može se tvrditi kako se ti izgledi u skupini mlađih od 69 statistički razlikuju od onih u muškaraca starijih od 70 godina.

Slika 23. Grafički prikaz kretanja udjela simptomatskih bolesnika među novootkrivenim bolesnicima s karcinomom prostate na području današnje PGŽ, od 1973.-2007.

Kako je to prikazano na slici 23., tijekom 35 ispitivanih godina postupno se je smanjivao udio bolesnika u kojih su temeljnim razlogom za posjet urologu bili nespecifični simptomi od strane mokraćnoga trakta ili drugi simptomi koji su upućivali na mogućnost postojanja raka prostate, poput križobolje, anemije i dr. Dok se je u prvoj polovini trajanja studije većina bolesnika javljala urologu zbog uroloških simptoma, taj je udio na kraju 35-godišnjega razdoblja prepolovljen.

Tablica 13. Podjela po učestalosti simptomatskih bolesnika u odnosu na tri promatrana vremenska razdoblja i dobne skupine

Dob	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
≤49 godina	0	10	8	6,382	0,1724
50-69 godina	28	132	222		
≥70 godina	48	305	443		

Iz tablice 13. razvidno je kako se učestalost simptomatskih bolesnika u promatranima trima vremenskim razdobljima u odnosu na dobne skupine, značajno ne razlikuje ($\chi^2 = 6,382$ P= 0,1724).

Slika 24. Grafički prikaz udjela najčešćih simptoma u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ od 1973.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 24. uočava se kako se je najviše simptomatskih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate na području današnje PGŽ od 1973.-2007., njih 35,9%, na prvom pregledu žalilo na kapanje iz uretre nakon mokrenja.

Bolove u leđima, kao znak metastazirajućega tumora, imalo je 32,3%, kompletnu retenciju urina 14,8%, a hematuriju 5,15 ispitanika.

4.1.5. BOLESNICI S METASTAZAMA

Slika 24. Grafički prikaz udjela bolesnika s metastazama među ispitanicima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ od 1973.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 24. vidi se kako su u 35% bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u razdoblju od 1973.-2007. već postojale udaljene metastaze tumora.

Tablica 14. Vjerojatnost pojave metastaza s obzirom na dob bolesnika s novootkrivenim rakom prostate na području današnje PGŽ u razdoblju od 1973.-2007.

Dob	S metastazama	Bez metastaza	OR	95% CI
≤ 69 godina	155	681	1,26	0,99 – 1,6
≥ 70 godina	172	958		

«Odd's ratio» za razvoj metastaza za bolesnike s novootkrivenim rakom prostate, s obzirom na dob, na području današnje PGŽ, iznosi za cijelo 35-godišnje razdoblje 1,26. Drugim riječima, izgledi za razvoj metastaza kod raka prostate su u skupini bolesnika mlađih od 69 godina 1,26 puta veći nego u skupini starijih od 70

godina. Međutim, kako interval pouzdanosti sadrži broj jedan, ne možemo sa 95%-tnom sigurnošću tvrditi kako su izgledi za razvitak metastaza u skupini mlađih od 69 zaista različiti od onih starijih od 70 godina.

Slika 26. Dijagramski prikaz učestalosti bolesnika s metastazama među bolesnicima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ, od 1973.-2007.

Na dijagramskom prikazu na slici 26. uočava se kako je tijekom 35 promatranih godina postupno značajno porasla učestalost bolesnika u kojih je rak prostate dijagnosticiran tek u stadiju sustavno proširene bolesti s udaljenim metastazama.

Tablica 15. Frekvencija ispitanika s metastazama među bolesnicima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ, u odnosu na dob i tri promatrana vremenska razdoblja, od 1973.-2007.

Dob	1973.-1984.	1985.-2000.	2001.-2007.	χ^2	P
≤49 godina	0	7	4	6,731	0,1508
50-69 godina	21	61	62		
≥70 godina	35	81	57		

Iz tablice 15. razvidno je kako s obzirom na dobne skupine i tri promatrana vremenska razdoblja ne postoji statistički značajna razlika glede učestalosti

novootkrivenih bolesnika s metastazirajućim rakom prostate ($\chi^2 = 6,731$ P=0,1508).

4.2. RAZDOBLJE OD 1973. – 1984. GODINE

4.2.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST

U razdoblju od 1973.-1984. godine rak prostate na području današnje PGŽ dijagnosticiran je u 91 muškarca. Najmanje novih bolesnika bilo je 1973., njih 3, dok je najviše novooboljelih od raka prostate, po 13, bilo 1982. i 1984. godine. Tijekom ovoga razdoblja jedini način dokazivanja raka prostate bila je prstom vođena biopsija palpabilne otvrdline prostate.

Slika 27. Dijagramski prikaz dobno standardizirane incidencije raka prostate na području današnje PGŽ od 1973.-1984.

Iz grafičkoga prikaza na slici 27. razvidan je kontinuirani lagani rast incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području današnje Primorskogoranske županije tijekom prvih promatranih 12 godina.

Slika 28. Usporedni dijagramski prikaz stopa incidencije raka prostate u RH i PGŽ od 1973.-1984.

Kako se to uočava na slici 28., unatoč kontinuiranom porastu, incidencija raka prostate u PGŽ u razdoblju od 1973.-1984. bila je značajno manja od incidencije zabilježene u RH.

Tablica 16. *Usporedba stopa incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ i RH od 1973.-1984.*

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa incidencije u RH	18,74	18,46	<<0,05
Stopa incidencije u PGŽ	4,78		

Student-t testom usporedili smo aritmetičke sredine stopa incidencije raka prostate u PGŽ i RH u razdoblju od 1973. do 1984. U promatranom razdoblju stopa incidencije raka prostate u RH je statistički značajno veća od one u PGŽ. Rezultati su prikazani u tablici 16.

Slika 29. *Usporedni dijagramski prikaz stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1973.-1984.*

Iz grafikona na slici 29. razvidno je kako je stopa smrtnosti od raka prostate na području današnje PGŽ tijekom cijeloga razdoblja od 1973.-1984. bila gotovo trostruko manja od stope smrtnosti u Hrvatskoj.

Tablica 17. Usporedba stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1973.-1984.

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa smrtnosti u RH	13,35	15,66	<<0,05
Stopa smrtnosti u PGŽ	4,65		

Student-t testom usporedili smo aritmetičke sredine stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1973. do 1984. godine. U promatranom razdoblju stopa smrtnosti u RH je statistički značajno veća od stope u PGŽ. Rezultati analize su prikazani u tablici 17.

4.2.2. DOB

U razdoblju od 1973.-1984. prosječna starost ispitanika iznosila je 71,4 (± 7,7) godina, u rasponu od 54 do 83 godine.

Slika 30. Grafički prikaz raspodjele ispitanika po dobnim grupama u razdoblju od 1973.-1984. godine

Iz grafičkoga prikaza na slici 30. razvidno je kako su gotovo dvije trećine ispitanika novooboljelih od raka prostate u PGŽ, u razdoblju od 1973.-1984., bili stari 70 i više godina. Tijekom ovoga razdoblja nije bilo bolesnika mlađih od 50 godina.

Tablica 18. Vjerojatnost za obolijevanje od raka prostate muškaraca u riziku u odnosu na dob u PGŽ, od 1973.-1984.

Dob	Oboljeli	Nisu oboljeli	OR	95% CI
≤ 69 godina	31	65783	0,0485	0,031-0,07
≥ 70 godina	60	5895		

«Odd's ratio» za pojavu raka prostate iznosi 0,0485 iz čega slijedi kako su izgledi za obolijevanje od raka prostate u skupini muškaraca mlađih od 69 godina, u razdoblju od 1973.-1984. godine, značajno manji od onih u skupini starijih od 70 godina. Vjerojatnost pojave bolesti u muškaraca starijih od 70 godina je 20,6 puta veća u usporedbi s onim mlađim od 69 godina. Sa 95% sigurnošću izražavamo da na jednoga oboljeloga mlađega od 69 godina dolazi 21 oboljeli muškarac iz skupine onih starijih od 70 godina, odnosno samo 4,85% onih mlađih od 69 godina će imati isti ishod kao i stariji.

4.2.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI TUMORA

Slika 31. Raspodjela po stupnju diferenciranosti novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području PGŽ od 1973.-1984.

Na grafičkom prikazu na sl. 31. uočava se kako je u više od polovine svih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u PGŽ u razdoblju od 1973.-1984. dijagnosticiran dobro diferencirani karcinom prostate.

Slika 32. Dijagramski prikaz kretanja promjena stupnja diferenciranosti tumora u novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području PGŽ, od 1973.-1984.

Dijagramski prikaz na slici 32. prikazuje promjene u stupnju diferenciranosti tumora u novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području današnje PGŽ od 1973.-1984. Uz značajni pad udjela ispitanika s dobro diferenciranim tumorom prostate uočljiv je porast udjela bolesnika s umjereno diferenciranim tumorom. Bolesnici sa svima trima stupnjevima diferenciranosti tumora bili su na kraju ovoga 12-godišnjega razdoblja gotovo podjednako zastupljeni.

Slika 33. Grafički prikaz raspodjele po dobi i stupnju diferenciranosti tumora u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate na području današnje PGŽ od 1973.-1984.

Na grafičkom prikazu na slici 33. uočava se kako u u PGŽ u razdoblju od 1973.-1984. u bolesnika u dobi od 50-69 godina prevladavaju dobro diferencirani, a u onih starijih od 70 svi su stupnjevi diferenciranosti tumora otprilike podjednako zastupljeni.

4.2.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI

Slika 34. Grafički prikaz udjela bolesnika s urološkim simptomima među bolesnicima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ, od 1973.-1984.

Na grafičkom prikazu na slici 34. uočljivo je kako je u razdoblju od 1972.-1984. čak 86% bolesnika s novootkrivenim rakom imalo u anamnezi različite simptome u svezi s urogenitalnim sustavom.

Tablica 19. «Odd's ratio» simptomatskih i asimptomatskih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate s obzirom na dob, na području današnje PGŽ, od 1973.-1984.

Dob	Simptomatski bolesnici	Asimptomatski bolesnici	OR	95% CI
≤ 69 godina	28	5	1,4	0,45 – 4,38
≥ 70 godina	48	12		

«Odd's ratio» između simptomatskih bolesnika mlađih od 69 i onih starijih od 70 godina iznosi 1,4, iz čega slijedi kako su izgledi za pojavu nespecifičnih uroloških simptoma u skupini muškaraca mlađih od 69 godina nešto veći nego u onih u skupini starijih od 70 godina. Kako interval pouzdanosti sadrži broj jedan, ne može se s 95%-tnom sigurnošću tvrditi da su izgledi pojavu tih simptoma u skupini mlađih od 69 različiti od onih u muškaraca starijih od 70 godina.

4.2.5. BOLESNICI S METASTAZAMA

Slika 35. Grafički prikaz udjela ispitanika s metastazama među bolesnicima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ, od 1973.-1984.

Na grafičkom prikazu na slici 35. vidi se kako je u razdoblju od 1973.-1984. 59% bolesnika s novootkrivenim karcinomom prostate već imalo udaljene metastaze karcinoma.

Tablica 20. Vjerojatnost pojave metastaza u odnosu na dob bolesnika s novootkrivenima rakom prostate u PGŽ, u razdoblju od 1973.-1984.

Dob	S metastazama	Bez metastaza	OR	95% CI
≤ 69 godina	21	9	1,67	0,65 – 4,24
≥ 70 godina	35	25		

«Odd's ratio» za pojavu metastaza raka prostate među novooboljelim muškarcima u PGŽ, iznosi 1,67u razdoblju od 1973.-1984. godine. Iz toga slijedi kako su izgledi za pojavu metastaza raka prostate u muškaraca mlađih od 69 veći od onih u skupini starijih od 70 godina. Zbog toga što interval pouzdanosti sadrži broj jedan, ne možemo s 95% sigurnošću tvrditi kako se izgledi za pojavu metastaza u grupi muškaraca mlađih od 69 razlikuju od onih u muškaraca starijih od 70 godina.

4.3. RAZDOBLJE OD 1985. – 2000. GODINE

4.3.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST

U razdoblju od 1985.-2000. godine karcinom prostate je dijagnosticiran u 648 muškaraca. Najmanje novih bolesnika bilo je 1991., njih 23, a najviše, njih 62, otkriveno je 2000. godine. Početkom ovoga razdoblja na Odjelu za urologiju Klinike

za kirurgiju Kliničkoga bolničkoga centra Rijeke uveden je TRUS u dijagnostici bolesti prostate. Od 1991. godine, najprije samo sporadično, a kasnije sve češće, PSA test je primjenjivan pretežito u muškaraca s patološkim nalazom digitorektalnoga pregleda, za biokemijsku potvrdu indikacije za biopsiju prostate.

***Slika 36.** Dijagramski prikaz dobno standardizirane incidencije raka prostate na području današnje PGŽ od 1973.-1984.*

Iz grafičkoga prikaza na slici 36., nakon početnoga porasta incidencija novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ tijekom preostalih 14 godina promatranoga razdoblja kretao se je između 15 i 36/100.000 muškaraca.

***Slika 37.** Usporedni dijagramski prikaz stopa incidencije raka prostate u RH i PGŽ, u razdoblju od 1985.-2000.*

Stopa incidencije raka prostate u PGŽ dostigla je početkom drugoga promatranoga razdoblja, od 1985.-2000., stopu incidencije u Hrvatskoj. Tijekom 15 promatranih godina zabilježen je podjednak rast stopa incidencije raka prostate u PGŽ i RH.

Tablica 21. *Usporedba stopa incidencije raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1985.-2000.*

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa incidencije u RH	27,02	0,068	0,94
Stopa incidencije u PGŽ	26,83		

Student-t testom usporedili smo aritmetičke sredine stopa incidencije raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1985. do 2000. U promatranom razdoblju od 1985.-2000. stopa incidencije u RH ne razlikuje se značajno od stope incidencije u PGŽ. Rezultati analize su prikazani u tablici 29.

Slika 38. *Usporedni dijagramski prikaz stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1985.-2000.*

Kako se vidi na dijagramskom prikazu na slici 38., značajni porast smrtnosti od raka prostate na području današnje PGŽ u razdoblju od 1985.-2000. na kraju drugoga promatranoga razdoblja rezultirao je izjednačavanjem stope smrtnosti sa stopom smrtnosti u RH.

Tablica 22. *Usporedba stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 1984.-2000.*

	aritmetička sredina	t	P
Stopa smrtnosti u RH	17,74	1,13	0,268
Stopa smrtnosti u PGŽ	14,84		

Student-t testom usporedili smo aritmetičke sredine stopa smrtnosti u RH i PGŽ, u razdoblju od 1985. do 2000. godine. U promatranom razdoblju stopa smrtnosti u RH se ne razlikuje značajno od stope u PGŽ.

4.3.2. DOB

Prosječna starost novooboljelih od raka prostate tijekom drugoga promatranoga razdoblja od 1985.-2000. bila je 70,0 (± 8,3) godina, u rasponu od 41 do 94 godine.

Slika 39. *Raspodjela ispitanika po dobnim grupama u razdoblju od 1985.-2000. godine*

Iz grafičkoga prikaza na slici 39. razvidno je kako većina novooboljelih od raka prostate u PGŽ, u razdoblju od 1985.-2000., pripada grupi muškaraca starijih od 70 godina. Za razliku od prethodnoga razdoblja, od 1972.-1984., u ovom razdoblju pojavljuju se i bolesnici s rakom prostate mlađi od 50 godina.

Tablica 23. Vjerojatnost za obolijevanje od raka prostate u odnosu na dob u PGŽ, od 1985.-2000.

DOB	Oboljeli	Nisu oboljeli	OR	95% CI
≤ 69 godina	274	71076	0,093	0,0795-0,1
≥ 70 godina	373	8999		

«Odd's ratio» za razvoj raka prostate s obzirom na dob, u razdoblju od 1985.-2000., iznosi 0,093. Iz toga slijedi kako su izgledi za obolijevanje od raka prostate u skupini muškaraca mlađih od 69 godina manji od onih u skupini onih starijih od 70 godina. Vjerojatnost pojave bolesti u muškaraca starijih od 70 godina je 10,75 puta veća u usporedbi s onim mlađim od 69 godina. S 95% sigurnošću izražavamo kako na jednoga mlađega od 69 godina dolazi 11 oboljelih muškaraca iz skupine onih starijih od 70 godina, odnosno samo 9,3% onih mlađih od 69 godina će imati isti ishod kao i stariji.

4.3.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI TUMORA

Slika 40. Raspodjela novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području PGŽ, od 1985.-2000., po stupnju diferenciranosti tumora

Na grafičkom prikazu na slici 40. uočava se kako je u nešto više od jedne trećine svih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u PGŽ od 1985.-2000. dijagnosticiran dobro diferencirani tumor, uz istovremeno značajno povećanje udjela umjereno diferenciranih tumora u odnosu na prethodno promatrano razdoblje.

***Slika 41.** Grafički prikaz kretanja promjena stupnja diferenciranosti raka prostate na području PGŽ, od 1985.-2000.*

Na grafičkom prikazu na slici 41. uočljivo je postupno povećavanje udjela umjereno diferenciranih tumora, na račun smanjivanja udjela dobro i slabo diferenciranih tumora u novootkrivenih bolesnika s rakom prostate na području PGŽ od 1985.-2000. godine.

***Slika 42.** Raspodjela po dobi bolesnika i stupnju diferenciranosti u bolesnika s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ od 1985.-2000.*

Na grafičkom prikazu na slici 42. uočljivo je kako se u PGŽ, u razdoblju od 1985.-2000., uspoređo sa starošću smanjuje udio dobro diferenciranih, a povećava se onaj slabo diferenciranih tumora.

4.3.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI

***Slika 43.** Grafički prikaz udjela simptomatskih bolesnika među muškarcima s novootkrivenim rakom prostate u PGŽ, od 1985.-2000.*

Iz grafičkoga prikaza na slici 43. razvidno je kako su u razdoblju od 1985.-2000. simptomatski bolesnici predstavljali gotovo tri četvrtine svih pacijenata s novootkrivenim rakom prostate na području današnje PGŽ.

Tablica 24. «Odd's ratio» simptomatskih i asimptomatskih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate s obzirom na dob, na području PGŽ, od 1985.-2000.

Dob	Simptomatski bolesnici	Asimptomatski bolesnici	OR	95% CI
≤ 69 godina	132	142	0,207	0,15 – 0,29
≥ 70 godina	305	68		

«Odd's ratio» između simptomatskih bolesnika mlađih od 69 i onih starijih od 70 godina iznosi 0,21, iz čega slijedi kako su izgledi za pojavu nespecifičnih uroloških simptoma u skupini muškaraca mlađih od 69 godina znatno manji od onih u skupini starijih od 70 godina. Vjerojatnost za otkrivanje raka prostate u muškaraca sa simptomima starijih od 70 godina je 4,76 puta veća u usporedbi s onim mlađim od 69 godina. S 95% sigurnošću izražavamo kako na jednog simptomatskog bolesnika iz skupine onih mlađih od 69 godina, dolazi 5 oboljelih iz skupine bolesnika starijih od 70 godina, odnosno kako će 20,7% muškaraca mlađih od 69 godina imati isti ishod kao i oni stariji.

4.3.5. BOLESNICI S METASTAZAMA

Slika 44. Grafički prikaz udjela bolesnika s metastazama među bolesnicima s novootkrivenim rakom prostate na području PGŽ od 1985.-2000.

Na grafičkom prikazu na slici 44. vidi se kako su u 27% bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u razdoblju od 1985.-2000. u trenutku postavljanja dijagnoze već bile prisutne udaljene metastaze.

Tablica 25. *Vjerojatnost pojave metastaza u odnosu na dob bolesnika s novootkrivenima rakom prostate u PGŽ, u razdoblju od 1985.-2000.*

Dob	Bolesnici s metastazama	Bolesnici bez metastaza	OR	95% CI
≤ 69 godina	68	206	1,19	0,82 – 1,72
≥ 70 godina	81	292		

«Odd's ratio» za pojavu metastaza raka prostate među novooboljelim muškarcima u PGŽ, u razdoblju od 1985.-2000, iznosi 1,19, pa. iz toga slijedi kako su izgledi za pojavu metastaza raka prostate u muškaraca mlađih od 69 samo neznatno veći od onih u skupini starijih od 70 godina. Zbog toga što interval pouzdanosti sadrži broj jedan, ne možemo s 95% sigurnošću tvrditi kako su izgledi za pojavu metastaza u skupini muškaraca mlađih od 69 različiti od onih starijih od 70 godina.

4.4. RAZDOBLJE OD 2001. – 2007. GODINE

4.4.1. INCIDENCIJA I SMRTNOST

U razdoblju od 2001.-2007. godine rak prostate je u PGŽ dijagnosticiran u 1225 muškaraca. Najmanje novootkrivenih bolesnika s rakom prostate, njih 128, bilo je 2002., a najveći im je broj, njih 252, bilo 2007. godine. Iako

je PSA test u PGŽ prvi put primijenjen još 1991., do 2000. godine ta je pretraga u naših bolesnika upotrebljavana isključivo kao dijagnostička potvrda suspektoga palpatornoga nalaza, prije postavljanja indikacije za TRUS biopsiju prostate. Od 2001. godine započela je na Odjelu za urologiju Klinike za kirurgiju Kliničkoga bolničkoga centra Rijeke sustavna uporaba PSA testa za probir u raka prostate, a u suradnji sa Zavodom za patologiju Medicinskoga fakulteta u Rijeci istovremeno su učinjene i prve sekstant biopsije prostate.

***Slika 45.** Dijagramski prikaz dobno standardizirane incidencije raka prostate u PGŽ od 2001.-2007.*

Na dobno standardiziranom grafičkom prikazu na slici 45. uočljiv je od 2001.-2007. godine značajan kontinuirani rast incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ, od 77,25 na 145,9/100.000 muškaraca.

***Slika 46.** Usporedni dijagramski prikaz stopa incidencije raka prostate u RH i PGŽ, u razdoblju od 2001.-2006.*

Na dijagramu na sl. 46. uočljiv je, od 2002. godine, značajno veći porast incidencije raka prostate u PGŽ u odnosu na incidenciju u RH.

Tablica 26. *Prosječne stope incidencije novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ i RH, u razdoblju od 2001.-2007.*

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa incidencije u RH	64,32	5,64	0,0002
Stopa incidencije u PGŽ	110,66		

Student-t testom usporedili smo aritmetičke sredine stopa incidencije raka prostate u PGŽ i RH u razdoblju od 2001. do 2007. godine. U ovom razdoblju srednja stopa incidencije raka prostate u cijeloj Hrvatskoj je statistički značajno manja od one u PGŽ. Rezultati su prikazani u tablici 26.

Slika 47. *Usporedni dobno standardizirani prikaz stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 2001.-2007.*

Kao što je to bilo u prethodnom, drugom, tako je i u trećem promatranom razdoblju od 2001.-2007., uočava se na dijagramskom prikazu na slici 47., smrtnost od raka prostate na području današnje PGŽ nastavila je rasti brže od one u RH. Rezultat toga je nešto viša stopa smrtnosti u PGŽ od one u RH na kraju promatranoga razdoblja.

Tablica 27. *Usporedni prikaz srednjih vrijednosti stopa smrtnosti od raka prostate u RH i PGŽ u razdoblju od 2001.-2007.*

	Aritmetička sredina	t	P
Stopa smrtnosti u RH	26,35	0,64	0,528
Stopa smrtnosti u PGŽ	28,17		

U tablici 27. prikazan je rezultat usporedbe srednjih vrijednosti stopa smrtnosti u RH i PGŽ. Student-t testom usporedili smo aritmetičke sredine stopa smrtnosti u RH i PGŽ, u razdoblju od 2001. do 2007. godine. U promatranom razdoblju srednja stopa smrtnosti u cijeloj Hrvatskoj se ne razlikuje značajno od stope u Primorsko goranskoj županiji.

4.4.2. DOB

Prosječna starost novooboljelih od raka prostate u razdoblju od 2001.-2007. bila je 70,17 (± 7,61) godina, s rasponom od 39-89 godina.

Slika 48. *Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama u razdoblju od 2001.-2007. godine*

Na grafičkom prikazu na slici 48. uočljivo je kako većina novooboljelih od raka prostate na području PGŽ, njih 697 (57%), pripada grupi ispitanika starih 70 i više godina.

Tablica 28. *Vjerojatnost obolijevanja od raka prostate u odnosu na dob, u PGŽ i RH u razdoblju od 2001.-2007*

DOB	Oboljeli	Nisu oboljeli	OR	95% CI
≤ 69 godina	531	70819	0,0933	0,083-0,1
≥ 70 godina	697	8675		

«Odd's ratio» za razvoj raka prostate iznosi 0,093 iz čega slijedi proizlazi kako su u PGŽ, u razdoblju od 2001.-2007., izgledi za obolijevanje od raka prostate u skupini muškaraca mlađih od 69 godina manji od onih u skupini starijih od 70 godina. Vjerojatnost obolijevanja od raka prostate u muškaraca starijih od 70 godina je 10,75 puta veća u usporedbi s mlađima od 69 godina. Drugim riječima, s 95% sigurnošću izražavamo kako na jednoga oboljeloga iz skupine mlađih, dolazi 11 oboljelih iz skupine starijih muškaraca, odnosno 9,3% mlađih od 69 godina će imati isti ishod kao i stariji.

4.4.3. STUPANJ DIFERENCIRANOSTI RAKA PROSTATE

Slika 49 . *Raspodjela po stupnju diferenciranosti novootkrivenih karcinoma prostate na području PGŽ od 2001.-2007.*

Na grafičkom prikazu na slici 49. uočava se kako je u 70% svih novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ od 2001.-2007. dijagnosticiran umjereno diferencirani tumor.

Slika 50. Grafički prikaz kretanja promjena stupnja diferenciranosti raka prostate u PGŽ od 2001.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 50. uočljiv je gotovo 90%-tni udio umjereno diferenciranih tumora na blizu 90%, uz gotovo potpuni nestanak dobro diferenciranih tumora u novotkrivenih bolesnika od 2001.-2007. u PGŽ.

Slika 51. Raspodjela po dobi bolesnika i stupnju diferenciranosti u novootkrivenih bolesnika rakom prostate na području današnje PGŽ od 2001.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 51. uočava se kako u tri promatrane dobne skupine bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u PGŽ, u razdoblju od 2001.-2007. nema značajnih razlika glede zastupljenosti tri stupnja diferenciranosti karcinoma.

4.4.4. SIMPTOMATSKI BOLESNICI

Slika 52. Grafički prikaz udjela bolesnika s urološkim simptomima među novootkrivenim karcinomima prostate na području PGŽ od 2001. -2007.

Na grafičkom prikazu na slici 52. vidi se kako se je u razdoblju od 2001.-2007. 54% bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u PGŽ žalilo na različite simptome u svezi s urogenitalnim sustavom.

Tablica 29. «Odd's ratio» simptomatskih i asimptomatskih bolesnika s novootkrivenim rakom prostate s obzirom na dob, na području PGŽ, od 2001.-2007.

Dob	Simptomatski	Asimptomatski	OR	95% CI
≤ 69 godina	221	309	0,412	0,33 -0,51
≥ 70 godina	441	254		

«Odd's ratio» između simptomatskih bolesnika mlađih od 69 i onih starijih od 70 godina, u razdoblju od 2001.-2007., iznosi 0,49, iz čega slijedi kako su izgledi za pojavu nespecifičnih uroloških simptoma u skupini muškaraca mlađih od 69 godina znatno manji od onih u skupini starijih od 70 godina. Vjerojatnost za otkrivanje raka prostate u simptomatskih muškaraca starijih od 70 godina je 2,4 puta veća u usporedbi s onim mlađim od 69 godina. S 95% sigurnošću izražavamo kako na jednog simptomatskog bolesnika iz skupine onih mlađih od 69 godina, dolaze 2,4 oboljela iz skupine bolesnika starijih od 70 godina, odnosno kako će 41,2% muškarca mlađih od 69 godina imati isti ishod kao i oni stariji.

4.4.5. BOLESNICI S METASTAZAMA

Slika 53. Grafički prikaz udjela bolesnika s metastazama među novootkrivenim bolesnicima prostate na području PGŽ od 2001.-2007.

Na grafičkom prikazu na slici 53. vidi se kako su u razdoblju od 2001.-2007. u samo 11% ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze već postojale udaljene metastaze raka prostate.

Tablica 30. *Vjerojatnost pojave metastaza u odnosu na dob bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u PGŽ, u razdoblju od 2001.-2007.*

Dob	S metastazama	Bez metastaza	OR	95% CI
≤ 69 godina	64	465	1,59	1,1 – 2,31
≥ 70 godina	58	640		

«Odd's ratio» za razvoj metastaza u grupi muškaraca u riziku od raka prostate na području današnje PGŽ, u razdoblju od 2001.-2007., iznosi 1,59. Drugim riječima, izgledi za razvoj metastaza u raka prostate su u skupini bolesnika mlađih od 69 godina nešto veći nego u skupini starijih od 70 godina. Međutim, kako interval pouzdanosti sadrži broj jedan, ne možemo sa 95% sigurnošću tvrditi kako se izgledi za razvoj metastaza u skupini mlađih od 69 godina zaista razlikuju od onih u bolesnika starijih od 70.

5.0 RASPRAVA

Rak prostate predstavlja vodeći javnozdravstveni problem muškoga dijela populacije u zapadnim zemljama.¹ Ne računajući rak kože, rak prostate je najčešće dijagnosticirani zloćudni tumor u muškarca u većini razvijenih zemalja.^{1, 2, 6, 7} Rak prostate je, s udjelom od 14%, drugo najčešće sjelo malignoma u muškaraca u Hrvatskoj, dok na listi uzroka smrti u muškaraca, s 2,42%, zauzima 8. mjesto.¹¹¹ U prvoj polovini devedesetih godina 20. stoljeća incidencija raka prostate dramatično se je povećala širom svijeta, a njegova učestalost u mlađim dobnim skupinama postala je sve veća.³ Epidemiološki pokazatelji za rak prostate razlikuju se ovisno o rasi, zemljopisnoj lokaciji, stupnju gospodarskoga razvitka, kvaliteti zdravstvene zaštite i obaviještenosti pučanstva.^{1,7} Godišnji broj novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u Hrvatskoj se je porastom od 337 na 1353 u razdoblju od 1968.-2003. godine učetvorostručio, dok se je broj umrlih od raka prostate povećao od 197 u 1968., na 591 u 2004. godini, tj. za 3 puta.¹¹⁷

Dok je u Hrvatskoj 2006. godine zabilježena dobno standardizirana incidencija novootkrivenih muškaraca oboljelih od raka prostate od 70,6/100.000, u Primorskogoranskoj županiji taj je broj bio gotovo dvostruko veći, 134,14/100.000, a u Europskoj uniji prosječno 106,2/100.000 muškaraca. Najveću stopu incidencije u EU imala je Irska s 182/100.000, a stopu incidencije veću od one u PGŽ imale su u Europskoj uniji još Belgija, Švedska, Finska i Austrija.^{117, 118}

Iz podataka «Registra za rak» Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo za 2006. godinu vidljivo je kako vrijednost stope incidencije raka prostate za PGŽ značajno odudara od vrijednosti sljedeće najveće stope incidencije raka prostate u Hrvatskoj, od 89,2/100.000 muškaraca, zabilježene na području Zadarske županije. Gann i sur. još su 1997. zaključili kako je jedan od bitnih razloga za visoku stopu

incidencije raka prostate u SAD česta uporaba PSA u toj zemlji.¹¹⁹ Vrlo je vjerojatno kako ista tvrdnja vrijedi i za stopu incidencije raka prostate u PGŽ. Prema podacima «Registra za rak» Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo, PGŽ gotovo podjednako prednjači u Hrvatskoj i u detekciji raka dojke, u kojega, za razliku od raka prostate, postoji organizirani sustavni probir. Kako je opća učestalost zloćudnih tumora u PGŽ značajno manja od prosječne učestalosti u Hrvatskoj, nameće se zaključak o značajnom utjecaju javnozdravstvene osvještivosti populacije na incidenciju raka prostate u PGŽ. Tvrdnju o sve jačem utjecaju javnozdravstvene osvještivosti na području današnje PGŽ potvrđuje podatak o tome, kako je najviše novih bolesnika s rakom prostate, njih 1228 (62%) otkriveno u zadnjem, najkraćem promatranom razdoblju, od 2001.-2007. godine, kad je uveden probir s PSA testom. U zadnjoj godini studije, 2001., uz 11.761 učinjeni PSA test, otkrivena su 252 nova bolesnika s rakom prostate. Pitanje probira u raka prostate danas je posvuda aktualno, međutim, za razliku od mamografije i probira u raka debelog crijeva, zasad još nije moguće sa sigurnošću govoriti o pozitivnom utjecaju probira s PSA na smanjenje smrtnosti u raka prostate.¹²⁰ Kao što je nekad sve učestalija primjena PSA u probiru u raka zadnjih desetljeća nesumnjivo utjecala na incidenciju raka prostate u SAD, tako je i smanjeni probir s PSA, nakon 2004., rezultirao smanjenjem incidencije, zbog manjega broja novotkrivenih bolesnika s rakom prostate te većega broja nedijagnosticiranih tumora.¹²¹

Poznavajući činjenicu o velikoj učestalosti raka prostate kao slučajnoga nalaza u obdukcija muškaraca starijih od 50 godina, postavlja se pitanje biološkoga značaja tumora otkrivena probirom. Procjenjuje se kako rizik 50-godišnjega muškarca za razvitak histološki detektabilnoga raka prostate iznosi oko 42%, rizik za kliničku manifestaciju tumora 9,5%, a samo 2,9% je rizik za smrt od raka prostate. Drugim

riječima, od 100 muškaraca s rakom prostate, u njih 23 tumor će biti otkriven za života, a samo će njih 7 umrijeti od te bolesti.¹²²

Tijekom zadnjih 25 godina u Austriji, Francuskoj, Italiji, Kanadi, Njemačkoj, SAD i Velikoj Britaniji, zapaženo je značajno poboljšanje preživljenja, odnosno značajan pad smrtnosti od raka prostate.¹²² Tvrdnju, kako to može biti posljedica ranijega postavljanja dijagnoze bolesti u asimptomatskih tumora (od kojih se neki ne bi nikad manifestirali), pobija činjenica kako se smrtnost smanjuje i u zemljama u kojima se nema primjene probira s PSA, poput Velike Britanije. Jedno od mogućih objašnjenja za smanjenje smrtnosti možda se nalazi u sve široj primjeni rane antiandrogene terapije. Ovome idu u prilog rezultati dviju randomiziranih studija.¹²³ Petogodišnje preživljenje u SAD dostiglo je u zadnjem desetljeću XX. stoljeća gotovo 100%. Za to vrijeme petogodišnje preživljenje u Europi kretalo se je između 40-80%, dok je u subsaharskoj Africi i u zemljama jugoistočne Azije bilo manje od 40%.^{124, 125} Smrtnost u PGŽ i RH također još uvijek raste, pa je dobno standardizirana smrtnost dostigla 43,34/100.000, odnosno 29,8/100.000 muškaraca. Srednje stope smrtnosti u RH od 18,05/100.000 i PGŽ od 14,13/100.000 muškaraca statistički su se značajno razlikovale. Rezultati dviju američkih studija ukazuju na to kako se od 10-20% smrti neprimjereno pripisuje raku prostate.^{126, 127} Newshaffer i sur. su u svojoj studiji, s usporedbom primjera drugih uzroka smrti u muškaraca s rakom prostate i onih koji nisu bolovali od te bolesti, izvjestili kako je smrt najčešće pripisivana raku prostate pod utjecajem saznanja o prethodnom liječenju.¹²⁷ S druge strane u razvijenim zemljama broj učinjenih obdukcija, koje bi omogućile utvrđivanje stvarnoga uzroka smrti, u stalnom je padu.¹²⁸ Ove spoznaje podjednako se mogu primijeniti s obzirom na smrtnost od raka prostate u PGŽ.

Usporedo s kontinuiranim razvitkom kirurških i radioterapijskih postupaka liječenja raka prostate, sve važnije postaje razumijevanje prognostičkih čimbenika koji utječu na ishod liječenja. Dob i stupanj diferenciranosti tumora su najvažniji čimbenici o kojima ovisi način liječenja raka prostate te će pojašnjavanje njihova utjecaja doprinijeti razumijevanju toka bolesti.¹²⁹

Zbog toga je u ovoj studiji posebna pažnja posvećena upravo analizi podataka o dobi novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ od 1973.-2007. te stupnju diferenciranosti tumora.

Prosječna starost naših ispitanika od 70,2 godine ne razlikuje se od podataka u literaturi.^{123, 130} Većina novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ bili su u dobi od 70 godina i stariji, dok je mlađih od 49 godina bilo manje od 1%. Tijekom tri promatrana razdoblja nije bilo statistički značajne razlike u udjelima ispitanika po dobnim skupinama.

Tijekom promatranih 35 godina dogodile su se bitne promjene u stupnju diferenciranosti raka prostate u novootkrivenih bolesnika u PGŽ. U ukupnom zbroju najčešći su, i podjednako zastupljeni, dobro i umjereno diferencirani tumori. Značajna je razlika u tome što je na početku studije bilo otkriveno preko dvije trećine dobro diferenciranih, s time što su ovi krajem 35-godišnjega razdoblja gotovo potpuno nestali, a njihovo su mjesto zauzeli umjereno diferencirani tumori ($P = 0,05$). Po tome se stanje u PGŽ ne razlikuje od stanja u razvijenim zapadnim zemljama.¹²³ Međutim, ne radi se o stvarnom povećanju agresivnosti raka prostate. Kao i u svijetu, i u PGŽ glavni su razlozi za to iskustvo patologa u radu s rakom prostate, odnosno njihova specijalizacija, primjena sofisticiranih tehnika ispitivanja specifičnih proteina u tkivu raka (imunohistokemija) te sustavna

promjena stavova patologa u procjeni stupnja diferenciranosti tumora.^{131, 132}

Činjenica kako se udio slabo diferenciranih tumora kroz cijelo vrijeme nije značajno mijenjao potvrđuje hipotezu o tome kako su promjene u udjelima dobro i umjereno diferenciranih tumora vjerojatnije posljedica promjena u načinu njihove kategorizacije, nego prijelaza u biološki agresivniju bolest.¹²³

U naših ispitanika umjereni i slabo diferencirani tumori prevladavali su u bolesnika starih 50 i više godina, dok su u bolesnika mlađih od 49 godina prevladavali umjereno i dobro diferencirani tumori. Jani i sur. Izvjestili su 2008. o sličnim rezultatima.¹²⁷

Dok u bolesnika mlađih od 49 godina, zbog maloga broja ispitanika, ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti tri stupnja diferenciranosti tumora po trima promatranim razdobljima ($P = 0,55$), u bolesnika starih od 50-69 godina i onih starijih od 70 godina, dokazana je statistički značajna razlika ($P < 0,05$).

U tri četvrtine naših ispitanika, kroz cijelo trajanje studije od 35 godina, različiti, najčešće nespecifični simptomi u svezi s urogenitalnim sustavom bili su razlogom za pregled u urologa. Unatoč evidentnom postupnom padu udjela simptomatskih bolesnika, nema statistički značajnih razlika između tri promatrana razdoblja ($P = 0,17$).

U razdoblju od 1973.-2007. u 35% bolesnika s novootkrivenim rakom prostate već su postojale udaljene metastaze. Tanagho i sur. izvjestili su 1995. o prosječnom udjelu bolesnika s metastazama od oko 20%.⁹¹ Iako je tijekom naše studije udio ispitanika s metastazama bio u stalnom padu, njihova učestalost je kontinuirano rasla. Usporedba učestalosti ispitanika s metastazama u odnosu na dob i tri promatrana razdoblja nije pokazala statistički značajne razlike ($P = 0,15$).

Ovaj rad obuhvaća 1967 bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u razdoblju od 35 godina, od 1973.-2007., na području današnje Primorskogoranske županije.

Tijekom 35 promatranih godina u dva navrata, 1985. i 2000. godine, zabilježene su značajne promjene incidencije, u smislu nagloga porasta broja novootkrivenih bolesnika s rakom prostate u PGŽ. To je razlog za podjelu cijeloga razdoblja na tri dijela:

1. *od 1973. – 1984. godine,*

2. *od 1985. – 2000. godine i*

3. *od 1994. – 2007. godine.*

Svaka je grupa analizirana s obzirom na sljedeće parametre:

- *incidencija,*
- *smrtnost,*
- *dob,*
- *stupanj diferenciranosti tumora,*
- *prisustnost ili odsutnost simptoma i*
- *prisustnost ili odsutnost metastaza.*

5.1 RAZDOBLJE OD 1973.-1984.

U razdoblju od 1973.-1984. godine rak prostate je na području današnje PGŽ dijagnosticiran u 91 muškarca. To je najmanja grupa u ovoj studiji, s udjelom od svega 4,78% od svih ispitanika. Najmanje bolesnika s novootkrivenim rakom prostate bilo je 1973., svega 3, a najviše novooboljelih u ovom promatranom razdoblju, po 13 bolesnika, bilo je 1982. i 1984. Jedina dijagnostička metoda za probir bio je DRE, a tkivo za patohistološki pregled dobivano je pojedinačnom, ciljanom, prstom vođenom

biopsijom sumnjive otvrdline na prostati. DRE je nepouzdan, jer se čak do 80% karcinoma ne uspije palpirati, a pregledu nisu dostupni svi dijelovi prostate.⁸⁰

Stopa incidencije povećala se je od početnih 2,14/100.000 na 10,06/100.000 muškaraca na kraju 12-godišnjega razdoblja. U usporedbi sa stopom incidencije raka prostate u RH stopa incidencije na području današnje PGŽ tijekom svih promatranih 12 godina bila je znatno niža. Vrijednost stope incidencije raka prostate u PGŽ od 10,1/100.000 muškaraca 1984., zadnje godine ovoga razdoblja bila je dvostruko manja od stope zabilježene iste godine u RH (20,2/100.000 muškaraca). U ovom razdoblju srednja stopa incidencije raka prostate u RH iznosila je 18,74 i statistički je bila značajno veća od srednje stope u PGŽ od 4,78 /100.000 muškaraca ($P < 0,05$).

Stopa smrtnosti od raka prostate na području današnje PGŽ bila je od 1973.-1984. gotovo ista kao stopa incidencije. Srednja stopa smrtnosti za ovo promatrano razdoblje u PGŽ iznosila je 4,65/100.000 , dok je ona u RH s 13,35/100.000 muškaraca stopa smrtnosti bila statistički značajno veća ($P < 0,05$).

Prosječna starost naših ispitanika u prvom promatranom razdoblju bila je 71,4 ($\pm 7,7$) godine. Najmanja je prosječna starost od 65 godina zabilježena 1975., dok je najveća , od 75,12 godina, zabilježena 1983. Najmlađi bolesnik tijekom ovoga promatranoga razdoblja imao je 54, a najstariji 83 godine. U odnosu na prosječnu starost od 70,0 godina tijekom svih 35 promatranih godina, prosječna starost novooboljelih od 1973.-1984. bila je neznatno viša. Većina muškaraca novooboljelih od raka prostate, njih 59 (65%) bili su stari 70 i više godina. Tijekom ovoga razdoblja vjerojatnost obolijevanja od raka prostate za muškarce u populaciji PGŽ u dobi od 70 godina i više u odnosu na muškarce mlađe od 69 godina bila je 20,62 puta veća (interval pouzdanosti 95%). Bolesnika mlađih od 50 godina nije bilo.

U 46 (49,5%) bolesnika s novootkrivenim rakom prostate od 1972.-1984., dijagnosticiran je dobro diferencirani tumor, dok su umjereno i slabo diferencirani tumori bili zastupljeni u preostalom dijelu gotovo podjednako.

Tijekom promatranih 13 godina, od 1972.-1984., zabilježene su značajne promjene u zastupljenosti pojedinih stupnjeva diferenciranosti raka prostate u naših ispitanika. U prvoj polovini promatranoga razdoblja najviše su bili zastupljeni dobro diferencirani tumori, s udjelom od 50-75%, dok su na kraju toga razdoblja sva tri stupnja diferenciranosti bila gotovo podjednako zastupljena. U mlađih bolesnika prevladavali su dobro diferencirani karcinomi, a u starijih bolesnika slabo diferencirani tumori.

U većine bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u razdoblju od 1985.-2000., njih 80 (86%), razlogom za urološki pregled bili su nespecifični simptomi od strane mokraćnoga trakta ili specifični simptomi koji su ukazivali na mogućnost postojanja raka prostate, poput križobolje, anemije i dr. Vjerojatnost za pojavu raka prostate među muškarcima s urološkom simptomatologijom mlađim od 69 u odnosu na one starije od 70 godina bila je 1,4 puta veća (interval pouzdanosti 95%).

U razdoblju od 1972.-1984. 55 (59%) bolesnika imali su udaljene metastaze već u vrijeme postavljanja dijagnoze raka prostate. Vjerojatnost za pojavu raka prostate među muškarcima mlađim od 69, koji su u trenutku postavljanja dijagnoze raka prostate već imali metastaze, u odnosu na one starije od 70 godina bila je 1,67 puta veća (interval pouzdanosti 95%).

5.2 RAZDOBLJE OD 1985.-2000.

U razdoblju od 1985.-2000. godine rak prostate je dijagnosticiran u 648 muškaraca u PGŽ, najmanje 1991., u 23 bolesnika, a najviše 2000., u 62 bolesnika. S

udjelom od 31,87% u ukupnom broju ispitanika to je druga grupa po veličini. Uz DRE, od 1985. je važnu ulogu u probiru u raka prostate dobila novouvedena dijagnostička metoda, TRUS, koja je predstavljala značajan napredak u dijagnostici bolesti prostate.

Tijekom cijeloga 16 godina dugoga razdoblja incidencija raka prostate u PGŽ, bez većih odstupanja, oscilirala je od 19,51-43,47/100.000 muškaraca. Gotovo u istim granicama kretale su se i stope incidencije raka prostate u RH, a u prilog tome govore i srednje stope incidencije za ovo promatrano razdoblje, od 25,82/100.000 u PGŽ, odnosno 27,03/100.000 muškaraca u RH. Te se dvije uspoređene stope incidencije statistički značajno ne razlikuju ($P = 0,94$).

Stopa smrtnosti od raka prostate na području današnje PGŽ od 1985.-2000. kontinuirano se je povećavala, od početne vrijednosti od 6,44/100.000 u 1985., do 32,55/100.000 muškaraca 1999. godine. Od 1994.-2000. godine smrtnost od raka prostate postaje značajno veća u PGŽ od smrtnosti u RH. Vrijednost srednje stope smrtnosti od raka prostate za ovo promatrano razdoblje u PGŽ od 14,84/100.000 bila je neznatno niža od stope smrtnosti od 17,74/100.000 muškaraca u RH. Te se dvije stope nisu statistički značajno razlikovale ($P = 0,27$).

Prosječna starost novooboljelih od raka prostate između 1985. i 2000. godine iznosila je 70,0 ($\pm 8,3$) godina, u rasponu od 41 do 94 godine. Najmanja je prosječna starost od 67,42 godine zabilježena 1986., a najveća, 73,48 godina, 1995. Najmlađi bolesnik u ovoj grupi imao je 41, a najstariji 90 godina. Većina muškaraca novooboljelih od raka prostate, njih 80,4% bili su stari između 60 i 79 godina. U ovom razdoblju bilo je 10 (1,6%) bolesnika mlađih od 50 godina. Tijekom ovoga promatranoga razdoblja vjerojatnost obolijevanja od raka prostate za muškarce u

populaciji PGŽ u dobi od 70 godina i više u odnosu na muškarce mlađe od 69 godina bila je 10,75 puta veća (interval pouzdanosti 95%).

U 275 (43,8%) bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u promatranom razdoblju od 1985.-2000. dijagnosticiran je umjereno diferencirani tumor, dok je dobro diferencirani karcinom imalo 228 (36,3%) ispitanika. Dok je u prvoj polovini promatranoga razdoblja zabilježena podjednaka zastupljenost dobro i umjereno diferenciranih karcinoma, u drugoj polovini razdoblja počeo se je kontinuirano povećavati udio umjereno diferenciranih, na račun dobro diferenciranih tumora. Istovremeno, u mlađih bolesnika prevladavali su dobro i umjereno diferencirani, a u starijih bolesnika slabo diferencirani tumori.

U većine bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u razdoblju od 1985.-2000., njih 452 (72%), razlog za urološki pregled bili su nespecifični simptomi od strane mokraćnoga trakta ili specifični simptomi koji su ukazivali na mogućnost postojanja karcinoma prostate, poput križobolje, anemije i dr. Udio muškaraca s simptomima tijekom ovoga razdoblja kontinuirano se je smanjivao, od 90% u 1985., na 64,8% 2000. godine. Za razliku od prethodnoga promatranoga razdoblja među simptomatskim bolesnicima u ovom razdoblju prevladavali su oni stariji od 70 godina. Vjerojatnost za pojavu raka prostate među muškarcima sa urološkom simptomatologijom starim 70 i više godina u odnosu na one mlađe od 69 godina bila je 4,76 puta veća (interval pouzdanosti 95%).

U razdoblju od 1985.-2000. udio novootkrivenih bolesnika s rakom prostate i metastazama prisutnim već u trenutku postavljanja dijagnoze bio je znatno manji od njihova udjela u prethodnom promatranom razdoblju, svega 27%. Slično kao u bolesnika sa simptomima, udio ispitanika s metastazama tijekom ovoga promatranoga razdoblja stalno se je smanjivao, od 33% na početku do 11% na kraju razdoblja. Broj

godišnje otkrivenih novih bolesnika s metastazama tijekom promatranih 16 godina bio je gotovo konstantan. Vjerojatnost za pojavu raka prostate među muškarcima mlađim od 69, koji su u trenutku postavljanja dijagnoze raka prostate već imali metastaze, u odnosu na one starije od 70 godina bila je 1,19 puta veća (interval pouzdanosti 95%).

5.3 RAZDOBLJE OD 2001.-2007.

U trećem promatranom razdoblju od 2001.-2007. godine rak prostate je dijagnosticiran u 1228 muškaraca u PGŽ, ot toga je u 2002. bilo najmanje, njih 128, a u 2007. godini najviše, njih 252 bolesnika. S udjelom od 62,27% u ukupnom broju ispitanika to je najbrojnija grupa ispitanika u ovoj studiji. Početkom ovoga razdoblja započela je sustavna primjena PSA testa za probir raka prostate, kako u specijalističkim ambulantomama, tako i u ambulantomama obiteljske medicine u PGŽ. U suradnji sa Zavodom za patologiju Medicinskoga fakulteta u Rijeci uvedena je sekstant biopsija. Ovi dijagnostički postupci učinili su mogućom ranu detekciju još nepalpabilnih tumora prostate u ispitanika koji su se odlučili za probir, te su time označili prekretnicu u dijagnostici raka prostate u PGŽ.

Posljedica sve češće primjene PSA testa bila je sve veća učestalost raka prostate u PGŽ, koja je porasla od 134 u 2001., na 252 bolesnika u 2007. godini. Istovremeno je u RH zabilježen značajno manji rast incidencije., što je vidljivo iz srednjih stopa incidencije za ovo promatrano razdoblje, od 110,66/100.000 u PGŽ, odnosno 64,32/100.000 muškaraca u RH. Te se dvije uspoređene stope statistički značajno razlikuju ($P < 0,05$).

Stopa smrtnosti od raka prostate na području današnje PGŽ od 2001.-2007. kontinuirano se je povećavala, od početne vrijednosti od 21,73/100.000 u 2001., do

40,75/100.000 muškaraca 2007. godine. Vrijednost srednje stope smrtnosti od raka prostate za ovo promatrano razdoblje u PGŽ od 28,17/100.000 bila je neznatno viša od stope smrtnosti u RH, od 26,35/100.000 muškaraca. Te se dvije stope nisu statistički značajno razlikovale ($P = 0,53$).

Prosječna dob novooboljelih od raka prostate između 2001. i 2008. godine iznosila je 70,17 ($\pm 7,61$) godina, u rasponu od 39 do 89 godina. Najmanja je prosječna starost od 68,86 godine zabilježena 2007., a najveća, 76,53 godina, 2004. godine. Najmlađi bolesnik u ovoj grupi imao je 41, a najstariji 90 godina. Većina muškaraca novooboljelih od raka prostate, njih 697 (56%) bili su stari 70 i više godina. Kao i u razdoblju od 1985.-2000., vjerojatnost obolijevanja od raka prostate za muškarce u populaciji PGŽ u dobi od 70 godina i više u odnosu na muškarce mlađe od 69 godina bila je i tijekom ovoga promatranoga razdoblja 10,75 puta veća (interval pouzdanosti 95%).

U 70% bolesnika s novootkrivenim rakom prostate u promatranom razdoblju od 2001.-2007. dijagnosticiran je umjereno diferencirani tumor, dok je dobro diferencirani karcinom imalo samo 16% ispitanika. U zadnjoj godini studije, 2007., među 252 novootkrivena bolesnika s rakom prostate u PGŽ samo je u njih 2 dijagnosticiran dobro diferencirani tumor, dok je umereno diferenciranih bilo 221 (89%), a slabo diferenciranih 29 (11%). Dok je u prvoj polovini promatranoga razdoblja zabilježena podjednaka zastupljenost dobro i umjereno diferenciranih karcinoma, u drugoj polovini razdoblja počeo se je kontinuirano povećavati udio umjereno diferenciranih, na račun dobro diferenciranih tumora. Istovremeno, u svim starosnim skupinama prevladavali su umjereno diferencirani tumori.

Kao i u prethodna dva promatrana razdoblja, tako su i od 2001.-2007. u većine bolesnika s novootkrivenim rakom prostate, njih 665 (54%), razlog za urološki

pregled bili su nespecifični simptomi od strane mokraćnoga trakta ili specifični simptomi koji su ukazivali na mogućnost postojanja karcinoma prostate, poput križobolje, anemije i dr. Udio muškaraca s simptomima se je i tijekom ovoga razdoblja kontinuirano smanjivao, od 66% u 2001., na 54% u 2007. godini. Za razliku od prethodnoga promatranoga razdoblja među simptomatskim bolesnicima u ovom razdoblju prevladavali su oni stariji od 70 godina. Vjerojatnost za pojavu raka prostate među ispitanicima s urološkom simptomatologijom starim 70 i više godina u bila je 2,4 puta veća odnosu na one mlađe od 69 godina (interval pouzdanosti 95%).

U razdoblju od 2001.-2007. udio novootkrivenih bolesnika s rakom prostate i metastazama prisutnim već u trenutku postavljanja dijagnoze bio je znatno manji od njihova udjela u prethodna dva promatrana razdoblja, svega 11%. Udio ispitanika s metastazama tijekom ovoga promatranoga razdoblja ostao je stabilan. Uz kontinuirani značajni rast incidencije to znači kako je tijekom ovoga promatranoga razdoblja broj godišnje otkrivenih novih bolesnika s metastazama bio u stalnom porastu. U ovom razdoblju značajno se je povećala učestalost mlađe skupine bolesnika koji su u trenutku postavljanja dijagnoze raka prostate već imali metastaze. Vjerojatnost za pojavu raka prostate među bolesnicima s metastazama mlađim od 69 bila je 1,59 puta veća u odnosu na one starije od 70 godina (interval pouzdanosti 95%).

6. ZAKLJUČCI

1. Na Klinici za urologiju Kliničkoga bolničkoga centra Rijeke proučili smo epidemiologiju raka prostate u Primorskogoranskoj županiji u 35-godišnjem razdoblju, od 1973.-2007. Tijekom cijeloga promatranoga razdoblja u dva navrata zabilježen je nagli porast incidencije, i to 1985. i 2001. godine. Posebno je značajan porast incidencije u trećem, najkraćem, promatranom razdoblju, od 2001.-2007. godine, kad je u razmaku od samo sedam godina otkriveno 62% od ukupno 1967 novooboljelih pacijenata s rakom prostate. Nagli rast incidencije u tom razdoblju doveo je PGŽ na prvo mjesto po incidenciji raka prostate u RH.

2. Rezultati naše studije ukazuju na usku povezanost između uvođenja novih dijagnostičkih metoda i promjena epidemioloških parametara raka prostate u PGŽ. Prvi uočljivi skok incidencije, koji se je dogodio 1985., svakako treba pripisati uvođenju TRUS u dijagnostici bolesti prostate. TRUS je omogućio otkrivanje nepalpabilnih tumora, kao i onih koji nisu bili pristupačni za digitorektalni pregled. Mnogo je značajniji drugi nagli porast incidencije 2001. godine. Taj porast i naglo povećavanje incidencije raka prostate u PGŽ u sljedećim godinama, do kraja naše studije, sa sigurnošću pripisujemo istovremenom uvođenju sustavne primjene PSA testa u probir u muškaraca u riziku od raka prostate i sekstant biopsije.

3. Dokazali smo kako su tijekom promatranih 35 godina značajno porasle incidencija i smrtnost od raka prostate u PGŽ te su se promjenile njegove patohistološke značajke. Međutim, te činjenice nisu značajno utjecale na izbor načina liječenja bolesnika s rakom prostate. Zahvaljujući uvođenju novih dijagnostičkih metoda, posebno sustavne primjene PSA testa u probiru za rak prostate, u trećem promatranom razdoblju, od 2001.-2007., svake je godine otkriveno sve više bolesnika sa stadijem lokalno ograničene bolesti. Posljedica toga je sve veći godišnji broj

pacijenata koji su tijekom ovoga razdoblja liječeni radikalnom prostatektomijom, odnosno radikalnim zračenjem.

4. Dokazali smo značajne značajne promjene u patohistološkim značajkama raka prostate u PGŽ od 1973.-2007. godine. Dok su na početku studije u naših ispitanika dominirali dobro diferencirani tumori, na kraju 35-godišnjega razdoblja oni su postali iznimno rijetki. Za razliku od njih, tijekom 35-godina sve su brojniji bili bolesnici s umjereno diferenciranim tumorom, dok se udio onih sa slabo diferenciranim tumorom nije značajnije mijenjao. O sličnim promjenama izvješćuju brojni autori i svi se slažu u tome, kako te promjene treba ponajprije pripisati sve većem iskustvu patologa, njihovoj specijalizaciji i, konačno, svjetskom konsenzusu patologa o sustavnoj promjeni kriterija za patohistološku procjenu raka prostate iz 2005.

5. Rezultati ove studije ukazuju na to, kako zasigurno postoji povezanost između javnozdravstvene osviještenosti i ranoga otkrivanja raka prostate. Usprkos tome što u RH nije organiziran sustavni probir za rak prostate, muškarci u skupini s rizikom od raka prostate u PGŽ pristupaju probiru s PSA testom u znatno većem broju od onih u ostalim krajevima Hrvatske i u većini zemalja Europske unije. Od 2001. godine Klinika za urologiju u suradnji s liječnicima primarne zdravstvene zaštite provodi na području Primorskogoranske županije sustavnu edukaciju građana o potrebitosti redovitih, preventivnih uroloških pregleda za sve muškarce starije od 40 godina. Tiskana je vlastita brošura o ranom otkrivanju raka prostate te je objavljen prilog o bolestima prostate u «Zdravstvenom listu» Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo Primorskogoranske županije. Tiskanjem tematskih razgovora s liječnicima i edukacijskih članaka važno mjesto u zdravstvenoj edukaciji pučanstva zasigurno dobivaju sredstva javnoga informiranja koja objavljuju. Uz narečeno, veliki dio

muškaraca, koji dobrovoljno pristupaju probiru, jamačno to čini potaknut informacijama i saznanjima o pojavi bolesti u svojoj bližoj okolini.

6. Drugo je pitanje, danas veoma aktualno u svjetskoj literaturi, ne čini li se probirom, kojim se otkrivaju brojni silentni, potencijalno neagresivni tumori, u širem smislu veća šteta nego korist. Rezultati ove dugoročne retrospektivne studije, a posebno saznanje o značajno većoj incidenciji raka prostate u PGŽ u odnosu na ostale dijelove Republike Hrvatske mogu biti dobrim temeljem za nastavak istraživanja epidemiologije i učinka probira glede smrtnosti u raka prostate.

7. LITERATURA

1. Bonkhoff H, Morphogenetic aspects of prostate cancer. U: Hofmann R, Heidenreich A, Moul JW: Prostate Cancer. Diagnosis and Surgical Treatment. Berlin Heidelberg; 2003; 55-66
2. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. Novel Artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 921-29
3. Hsing, A. W., L. Tsao & S. S. Devesa: International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85: 60-67
4. Potosky, A. L., L. Kessler, G. Gridley, C. C. Brown & J. W. Horm: Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1624-1628
5. Potosky, A. L., B. A. Miller, P. C. Albertsen & B. S. Kramer: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 548-552
6. Platz EA, Kantoff PW, Giovannucci E. Epidemiology of and risk factors for prostate cancer. U: Klein EA, ur. Management of prostate cancer. Totowa: Humana Press, 2000; 19-46
7. Reiter R, deKernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. U: Campbell MF, Retik AB, Vaughn ED, Walsh PC, ur. Campbells urology. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2002; 3003-226
8. Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ i sur. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995; 274: 1445-9
9. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000; 163: 503-10
10. Tarone RE, Chu KC, Brawley OW. Implications of stage-specific survival rates in assesing recent declines in prostate cancer mortality rates. *Epid* 2000; 11: 167-70
11. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004; 171: 2285-90
12. Levy IG, Iscoe NA, Klotz LH. Clinical basics: Prostate cancer: 1.The descriptive epidemiology in Canada. *Can Med Assoc J* 1998; 195: 509-13
13. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Nat Can Inst* 2006; 98: 1134-41
14. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325: 740-6
15. Shavers VL, Brown M, Klabunde CN i sur. Race/ethnicity and the intensity of medical monitoring under “watchful waiting” for prostate cancer. *Med Care* 2004; 42: 239-50
16. Gilliland FD, Gleason DF, Hunt WC, Stone N, Harlan LC, Key CR. Trends in Gleason score for prostate cancer diagnosed between 1983 and 1993. *J Urol* 2001;165: 846-50

17. Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet* 1853; 1: 393
18. Lytton B. *Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment*. *J Urol* 2001;165: 1859–62
19. Young HH. Four cases of radical prostatectomy. *Johns Hopkins Bull* 1905; 16, 315
20. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473-85
21. Huggins CB, Hodges CV. Studies on prostate cancer: 1. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 203
22. Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic FSH and LH-regulating hormone. Structure, physiology and clinical studies. *Fertil Steril* 1971; 22: 703–71
23. Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas AT, Comaru-Schally AM, Schally AV. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 1658–62
24. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 389–96
25. Scott WW i sur. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: results of first national randomized study. *J Urol* 1975; 114: 909–91
26. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka III. dio: Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Zagreb: Školska knjiga; 1997; 182-7
27. Partin AW, Rodriguez R. The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. U: Campbell MF, Retik AB, Vaughn ED, Walsh PC, ur. *Campbell's Urology*. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2002; 1237-96
28. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. U: Campbell MF, Retik AB, Vaughn ED, Walsh PC, ur. *Campbell's Urology*. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2002; 1297-335
29. Deftos LJ. Prostate carcinoma: Production of bioactive factors. *Cancer* 2000; 88: 3002-8
30. Coopre CR, Chay CH, Gendernalik JD i sur. Stromal factors involved in prostate carcinoma metastasis to bone. *Cancer* 2003; 97: 739-47
31. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S i sur. Benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 40: 256-63
32. Aus G, Abbou C, Bolla M i sur. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 97-101
33. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, et al . Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol* 2002; 42 : 323–8
34. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Frontiers in Bioscience* 2006; 11: 1388–1413

35. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64
36. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Fay MP, Feuer EJ, Edwards BK (ur.): SEER cancer statistics review, 1975-2000. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2003
37. 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 Cancer* 1991; 63: 963-966
38. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: Effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297
39. Niu Y, Xu Y, Zhang J, Bai J, Yang H, Ma T: Proliferation and differentiation of prostatic stromal cells. *BJU Int* 2001; 87: 386-393
40. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977; 37: 1929-1933
41. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80: 930-934
42. Hsing A W. Hormones and prostate cancer: where do we go from here? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1093-1095
43. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol Rev* 2001; 23: 42-58
44. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1118-1126
45. Zhao XY, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001; 66: 293-300
46. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Garnes H, Walker AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979; 39: 5101-5105
47. Norrish A E, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2038-2044
48. Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 532-543
49. Giovannucci E.: Nutritional factors in human cancers. *Adv Exp Med Biol* 1999; 472: 29-42
50. Kristal AR, Lampe JW. Brassica vegetables and prostate cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2002; 42: 1-9
51. Hsing A W, Chokkalingam P, Gao YT, Madigan MP, Deng J, Gridley G, Fraumeni JF Jr. Allium vegetables and risk of prostate cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1648-1651
52. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 87-92
53. Rodriguez C, McCullough KL, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL, Thun MJ, Calle EE: Calcium, dairy products,

- and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 597-603
54. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk, Benichou J, Xie T, Gao YT. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1335-1341
 55. Hubbard J S, Rohrmann S, Landis PK, Metter EJ, Muller DC, Andres R, Carter HB, Platz EA. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and anthropometry in the Baltimore longitudinal study of aging. *Urology* 2004; 63: 253-258
 56. Hsing AW, Chua S Jr, Gao Yt, Gentzschein E, Chang L, Deng J, Stanczyk FZ. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 783-789
 57. Chang S, Hursting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ, Troncoso P, Scardino PS, Wheeler TM, Amos CI, Spitz MR. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001; 46: 62-67
 58. Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malaker HS, Stone BJ, McLaughlin JK, Hsing AW. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 517-525
 59. Van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate* 1995; 27: 250-257
 60. Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004; 71: 36-40
 61. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002; 13: 72-79
 62. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 55: 1985-1992
 63. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-964
 64. Calder P C. Fatty acids and gene expression related to inflammation. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2002; 7: 19-36
 65. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Liff J, Schwartz AG, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 718-725
 66. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 1578-1586
 67. Chokkalingam AP, Nyren O, Johansson JE, Gridley G, McLaughlin JK, Adami HO, Hsing AW. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. *Cancer* 2003; 98: 1727-1734
 68. Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, Pocock R, Dearnaley D, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Gehr-Swain B, Hall A. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2008; 98 :1852-6
 69. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 19-23
 70. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors

- in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85
71. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802
 72. Ostrander EA, Stanford JL. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1367-1375
 73. Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 103-121
 74. Hsing AW, Reichardt JK, Stanczyk FZ. Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *Prostate* 2002; 52: 213-235
 75. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Yu MC, Feigelson H, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Henderson BE. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998; 58: 4497-4504
 76. Berwick M, Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 874-897
 77. McCarron SL, Edwards S, Evans PR, Gibbs R, Dearnaley DP, Dowe A, Southgate C, Easton DF, Eeles RA, Howell WM. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3369-3372
 78. Wu HC, Chang CH, Chen HY, Tsai FJ, Tsai JJ, Chen WC. p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor-alpha gene is associated with prostate cancer. *Urol Int* 2004; 73: 41-46
 79. Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL, Shields PG, Bowman ED, Zhang Y, Marshall JR, Ambrosone CB. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004; 50: 206-213
 80. Salomon G, Graefen M, Heinzer H, Huland H, Pallwein L, Aigner F, Frauscher F. The value of real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Urologe A* 2009; 48: 628-36
 81. Aus G, Abbou C, Bolla M i sur. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 97-101
 82. Maričić A, Velčić G. Naša iskustva u liječenju karcinoma prostate. *Medicina* 2004; 42: 115-120
 83. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA, Jr.: Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70
 84. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J: The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol*. 2004; 172: 1297-301
 85. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3^{PCA3}), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology* 2003; 62: Suppl 1: 34-43
 86. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, Swinkels DW, Schalken JA: DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 2695-8
 87. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA: DD3 (PCA3)-based

- molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 44: 8-15
88. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SMJ, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse HG, Groskopf J: Prostate cancer specificity of PCA3 Urinary Gene Test. In Press, *Urology*, 2006
 89. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, Masse B, Piche L and Chypre C: uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004; 64: 311-5
 90. Tinzi M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46: 182-6
 91. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008; 10: 44-69
 92. Tanagho EA, McAninch JW, ur. *Neoplasms of the prostate gland*. U: *Smith's General Urology*, New Jersey: Prentice Hall International 1995; 415-16
 93. Fučkar Ž, Tucak A. Transrektalna sonografija prostatovezikularnog segmenta. *Med Vjesn* 1985; 1: 25-35
 94. Fučkar Ž. Transrektalna sektorska sonografija bolesti prostate (klinička evaluacija). *Urol Arh* 1986; 26:135-43
 95. Fučkar Ž, Dimec D. *Prostata*. U: Fučkar Ž, ur. *Sonografija urogenitalnog sustava: II. dio*. 1. izdanje. Rijeka: Digital point; 2000.str.209-34
 96. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. "American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cCancer". *Int J Rad Onc Biol Phys* 1999; 44: 789–799
 97. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1989;39: 376–393
 98. McWilliam LJ, Manson C, George NJ. Neuroendocrine differentiation and prognosis in prostatic adenocarcinoma. *Br J Urol* 1997;80:287–290
 99. di Sant'Agnesse PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology* 1998; 51: 121–124
 100. Cheville JC, Dundore PA, Bostwick DG, et al. Transitional cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 1998; 82: 703–707
 101. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*, IARC Press, Lyon, 2004.
 102. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, Strasser H, Akkad T, Horninger W. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100: 47-50
 103. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. Role of whole-body (18)F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med*. 2008; 113: 895-904.
 104. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenbergl C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of (11)C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 446-51

105. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002; 95: 281-6.
106. Daniel MJ, Peterson C, Mongue-Tchokote S, Peters L, Beer TM, Wersinger EM, Mori M, Garzotto M. Clinical outcomes of androgen deprivation as the sole therapy for localized and locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 503–507
107. Scher HI, Mazumdar M, Kelly NK: Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1623–1634
108. Kozloff M, Robin EL, Raminski D, Rao Uppuluri VS, Sylora J, Starr A, Bergan R. A phase II study using mitoxantrone and ketoconazole in hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: abstr 2364
109. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008 May 17;371: 1710-21
110. Silvestris N, Leone B, Numico G, Lorusso V, De Lena M. Present status and perspectives in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005; 69: 273-82
111. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756–1764
112. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ: Hydrocortisone with and without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukaemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506–2513
113. Chao D, Harland SJ: The importance of continued endocrine treatment during chemotherapy of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 31: 7–10
114. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ: Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1854–1863
115. Mitsiades N, Schultz N, Taylor BS, et al. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol* 2009; 27: abstr 5002
116. Doko H. Statistički ljetopis hrvatskih županija. Zagreb: Državni zavod za statistiku. 2003; 567-789
117. Strnad M. Epidemiologija raka prostate. *Medix* 2005; 60/61: 62-67
118. Ferlay J et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-92
119. Gann P et al. Interpreting recent trends in prostate cancer incidence and mortality. *Epidemiology* 1997; 8: 117-119
120. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 915–916
121. Brawley OW, Knopf K, Merrill R. The epidemiology of prostate cancer part I: descriptive epidemiology. *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 187–192

122. Screening for prostate cancer. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 480–484
123. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW: Age and Grade Trends in Prostate Cancer (1974–2003): A surveillance, epidemiology, and end results registry analysis. *AJCO Volume* 2008; 31: 375-378
124. Crawford DE: Epidemiology of Prostate Cancer. *Urology* 2003; 62 : 3-12
125. Albertsen PC: Mortality trends in prostate cancer. U: Kirby, R, Partin, A, Parsons, JK, Feneley, M (ur.) Informa UK Ltd. 2008; 307-315,
126. Albertsen PC, Walters S, Hanley JA. A comparison of cause of death determination in men previously diagnosed with prostate cancer who died in 1985 or 1995. *J Urol* 2000; 163: 519-23.
127. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 613-21
128. Svendsen E, Hill RB. Autopsy legislation and practice in various countries. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 846-50
129. Jemal A, Thun MT, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R, Ajani UA, Kohler B, Edwards BK: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control. *JNCI* 2008; 100: 1672-1694
130. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS . "Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates". *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017–24
131. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 477-8
132. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-42

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime

Maksim Valenčić

Adresa

Pobarska cesta 7, 51211 Matulji

Telefon

+385 51 706 058

Mobilni telefon

+385 91 2658003

Elektronička pošta

maksim.valencic@ri.t-com.hr

Državljanstvo

Hrvatsko

Datum rođenja

9. lipnja 1948.

RADNO ISKUSTVO

• Datum (od – do)

1984. – 2009.

• Ustanova zaposlenja

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka
(KBC Rijeka)

• Naziv radnoga mjesta

doktor medicine, specijalist-urolog

• Funkcija

- 2008. Pročelnik odjela urologije Klinike za urologiju KBC Rijeke
- 2005. voditelj Odsjeka za transplantaciju bubrega Klinike za urologiju KBC Rijeke
- 2003.-2009. pomoćnik ravnatelja za Lokalitet Sušak KBC Rijeke
- 2001. savjetnik ravnatelja KBC Rijeke
- 1992. odjelni liječnik na Odjelu za urologiju Klinike za kirurgiju KBC Rijeke
- 1990. - 1992., ravnatelj KBC Rijeke
- 1984. - 1990., odjelni liječnik u Centru za dijalizu i transplantaciju Klinike za kirurgiju KBC Rijeke
- organizacija transplantacije bubrega
- redovite djelatnosti specijalista-urologa
- sudjelovanje u radu Ravnateljstva KBC Rijeke

• Područje rada

• Datum (od – do)

1982. – 1984.

• Ustanova zaposlenja

Urologische Klinik, Städtische kliniken Dortmund

• Naziv radnoga mjesta

doktor medicine, specijalist-urolog

• Funkcija

• Oberarzt (viši liječnik)

• Područje rada

• redovite djelatnosti specijalista-urologa,
edukacija specijalizanata

• Datum (od – do)

1978. – 1982.

• Ustanova zaposlenja

Urologische Klinik, Allgemeines Krankenhaus
Friederikenstift, Hannover

• Naziv radnoga mjesta

• Assistenzarzt

• Funkcija

• Odjelni liječnik

• Područje rada

• liječnička skrb za bolesnike na odjelu klinike

• Datum (od – do)

1977. – 1978.

• Ustanova zaposlenja

Klinik für Allgemein Chirurgie, Allgemeines

Krankenhaus

- Naziv radnog mjesta
 - Funkcija
 - Područje rada

Friederikenstift, Hannover

- doktor medicine, specijalizant
- Assistenzarzt, (odjelni liječnik)
- liječnička skrb za bolesnike na odjelu klinike

- Datum (od – do)
- Ustanova zaposlenja
- Naziv radnog mjesta
 - Funkcija
 - Područje rada

1973. – 1976.

Garnizonska ambulanta Rijeka

- građanska osoba na službi u JNA
- liječnik opće medicine
- opća medicinska skrb o vojnim osiguranicima

ŠKOLOVANJE

- Datum
- Mjesto
- Ustanova

1984. – 1986.

Rijeka

Poslijediplomski studij iz Kliničke patofiziologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

- Zvanje

Magistar znanosti iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva od 7. ožujka 2007.

- Datum
- Mjesto
- Ustanova
- Zvanje

1966. – 1971.

Rijeka

Medicinski fakultet u Rijeci, Sveučilišta u Zagrebu

Liječnik

- Datum
- Mjesto
- Ustanova

1962. – 1966.

Rijeka

Prva riječka gimnazija u Rijeci

OSOBNJE VJEŠTINE

Materinji jezik Hrvatski

Strani jezici

• Jezik	Njemački	Engleski	Talijanski
• Govori	izvrsno	dobro	dobro
• Piše	izvrsno	dobro	dobro
• Čita	izvrsno	dobro	dobro

**Socijalne vještine
i kompetencije**

Članstvo u strukovnim udrugama

- Hrvatsko urološko društvo, Zagreb (od 1992.)
- European Association of Urology (od 2001.)

Nastavna djelatnost

- Od 2000. sudjelovanje u predavanjima iz predmeta “Urologija” studentima 5. godine Medicinskoga fakulteta u Rijeci, s predavanjem pod naslovom “Hitna stanja u urologiji”

**Ostale vještine
i kompetencije**

- 1995., odlikovanje Spomenicom domovinskoga rata Republike Hrvatske, za djelovanje u Kriznom stožeru Ministarstva zdravstva od svibnja 1991. do studenoga 1992., te za sudjelovanje u mobilnim kirurškim timovima od 1992. do 1995.

Dodatni podatci

- vozačka dozvola A i B kategorije

PUBLIKACIJE

- 1) Kvalifikacijski radovi
- 2) Znanstveni radovi
 - a. Izvorni znanstveni radovi
 - b. Znanstvena kongresna saopćenja *in extenso*
- 3) Stručni radovi
 - a. Stručni radovi u časopisu s recenzijom
 - b. Stručna kongresna priopćenja *in extenso*
 - c. Sažetci
- 4) Broj radova citiranih u CC

1. Kvalifikacijski radovi

1. Valenčić M. Senzorično urgentno mokrenje kao predznak cistocele. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2007. (Magistarski rad)

2. Znanstveni radovi

- a) Izvorni znanstveni radovi
1. Becker F, Becker R, Valenčić M, Broda M: Diagnostic and therapeutic Aspects of Multiple Sclerosis in Urology: Use of urodynamic methods of investigation. *Int Urol Nephrol* 1982; 14:4: 387-392
 2. Uhlenbrock von D, Valenčić M, Appel W: CT diagnosis in ureteral obstruction. Retrospective analysis. *Fortschr Roentgenst* 1983; 139: 31-37
 3. Orlic P, Vukas D, Drescik I, Ivancic A, Blecic G, Budiselic B, Velcic G, Maricic A, Oguic R, Mozetic V, Valencic M, Sotosek S, and Vukas DJr.: Vascular complications after 725 kidney transplantations during 3 decades. *Transplant Proc* 2003; 35:1381-1384
 4. Španjol J, Maričić A, Valenčić M, Oguić R, Krpina K, Protić A, Ivančić A, Bobinac M, Fučkar D, Vojniković B: Influence of insolation on osteoporosis in androgen deprived nonmetastatic prostate cancer patients. *Coll Antropol* 2008; 32 Suppl. 2: 79-71
 5. Uhlenbrock von D, Appel W, Becker W, Valenčić M: Moeglichkeiten und Grenzen der Computertomographie bei Harnleiterobstruktion. *Z Urol Nephrol* 1983; 76: 567-574
 6. Španjol J, Maričić A, Cievarić T, Valenčić M, Oguić R, Tadin T, Fučkar D, Bobinac M. Epidemiology of prostate cancer in the Mediterranean population of Croatia--a thirty-three year retrospective study. *Coll Antropol* 2007; 31: 235-9.
 7. Zivčić-Ćosić S, Gržetić M, Valenčić M, Oguić R, Maričić A, Dorđević G, Balen S, Orlic L, Rački S, Fučkar Z. Urothelial cancer in patients with

Endemic Balkan Nephropathy (EN) after renal transplantation Ren Fail 2007;29: 861-5.

8. Valenčić M, Španjol J, Maričić A, Markić D, Fučkar D, Bobinac M: Cystocoele and sensory urgency – our experience. Coll Antropol 2008; 32: 207-209

b) Znanstvena kongresna priopćenja *in extenso*

1. Orlić P, Velčić G, Petrošić N, Gržetić M, Fućak M, Naseredin M, Vukas D, Uravić M, Matić-Glažar Đ, Valenčić M, Ćuruvija D, Šepić A, Švalba D, Đirlić A, Zec J: Utjecaj primarne funkcije transplantiranoga kadaveričnog bubrega na rano i kasno preživljavanje transplantata. Zbornik radova, 9. Kongres urologa Jugoslavije s internacionalnim učešćem, Beograd 1986: 15-18

3. Stručni radovi

a) Stručni radovi u časopisu s recenzijom

1. Maričić A, Valenčić M, Rupčić S, Kukuljan-Badurina M, Petrošić N, Fučkar Ž, Peterković V: Tuboovarialabszess mit massivem Befall der Bauchdecken. Akt Urol 2000; 5:317-319
2. Maričić A, Đorđević G, Petranović D, Pavlović-Ružić IM, Orlić P, Mozetić V, Valenčić M: Bellini-Gang-Karzinom – eine ungewöhnliche Präsentation. Akt Urol 2004; 35: 134-136
3. Valenčić M: Entwicklung der Ureterorenoskopie. Urologe (B) 1984; 24: 27-31
4. May von P, Soekeland J, Valenčić M, Kopf H: Behandlung von Blasenfunktions-störungen mit Trosipiumchlorid. Der Praktische Arzt, 1984; 32: 2283-2290
5. Zec J, Orlić P, Vujaklija –Stipanović K, Razmilić D, Valenčić M, Čohar F, Gržetić M, Matić-Glažar Đ: Redovita dijaliza i transplantacija bubrega kao komplementarne metode liječenja – medicinski i ekonomski aspekti. Lij Vjes 1987; 109: 458-60
6. Valenčić M, Soekeland J: Endoskopische Harnsteinentfernung mit dem Ureterorenoskop. Deutsches Ärzteblatt, Heft 5, 30.Januar 1985:1-2
7. Matić-Glažar Đ, Vukas D, Valenčić M, Petrošić N: Značenje starije životne dobi za liječenje dijalizom i transplantacijom bubrega. Med Vjes, Osijek 1986; Supplement 2: 73-74
8. Orlić P., Mozetić V, Živčić S, Velčić G, Maričić A, Valenčić M, Franulović B, Peterković V, Razmilić D, Mađar Ž, Matić-Glažar Đ, Sobol-Dimec J, Merlak Ž, Gržetić M, Čohar F, Crnić-Martinović M, Fućak M, Vujaklija-Stipanović K, Smokvina A, Škarpa A: Transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci. Acta Fac Med Flum 1994; 19: 83-88
9. Orlić P, Maričić A, Velčić G, Valenčić M, Oguić R, Mozetić V, Sotošek S, Markić D, Španjol J, Krpina K: Transplantacija bubrega od umrlog davatelja s nekucajućim srcem uz primjenu perfuzije in situ. Med Vjesn 2005; 37: 43-46
10. Maričić A, Fučkar Ž, Orlić P, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Valenčić M, Oguić R, Mozetić V, Markić D, Španjol J. Naša iskustva u liječenju karcinoma prostate. Med Vjesn 2005; 37: 91-94
11. Maričić A, Fučkar Ž, Velčić G, Orlić P, Zelić M, Dimec D, Valenčić M, Oguić R, Mozetić V, Markić D, Sotošek S. Radikalno operacijsko liječenje raka mokraćnoga mjehura – naša iskustva. Med Vjesn 2005; 37:53-58

12. Orlić P, Vukas D, Curuvija D, Markić D, Merlak-Prodan Z, Maleta I, Zivčić-Cosić S, Orlić L, Blečić G, Valenčić M, Spanjol J, Budiselić B. Pseudoaneurysm after renal transplantation. *Acta Med Croatica*. 2008;62 Suppl 1:86-9.

b) Stručna kongresna priopćenja *in extenso*

1. Zelić M, Velčić G, Dimec D, Orlić P, Fučkar Ž, Franulović B, Maričić A, Valenčić M, Peterković V: Ratne ozljede urogenitalnog sustava. Zbornik radova Znanstvenog skupa «Ratne ozljede urogenitalnih organa», Zagreb 1993.
2. Valenčić M, Orlić P, Peterković V, Fučkar Ž, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Maričić A, Franulović B, Oguić R, Mozetić V: Desetgodišnje iskustvo u liječenju stresne mokraćne inkontinencije u žena. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 183-184
3. Miletić D, Fučkar Ž, Mozetić V, Dimec D, Oguić R, Valenčić M, Gajić M, Mlinarić B, Šustić A: Tupa povreda bubrega – sonografska evaluacija. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 103-105
4. Maričić A, Peterković V, Fučkar Ž, Orlić P, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Franulović B, Valenčić M, Oguić R, Mozetić V: Naša iskustva u liječenju karcinoma prostate. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 150-152
5. Fučkar Ž, Dimec D, Mozetić V, Oguić R, Velčić G, Valenčić M, Zelić M, Peterković V, Maričić A: Intraoperacijski ultrazvuk u kirurgiji bubrega. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 185-191
6. Maričić A, Peterković V, Fučkar Ž, Orlić P, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Franulović B, Valenčić M, Oguić R, Mozetić V, Sotošek V: Resekcijski zahvati bubrega u bolesnika s litijazom. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 118-119
7. Mozetić V, Fučkar Ž, Peterković V, Dimec D, Velčić G, Zelić M, Valenčić M, Maričić A, Oguić R, Sotošek V: Poremećaj acidobaznog statusa u ureteroileoplastika. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 74-76
8. Velčić G, Oguić R, Budiselić B, Peterković V, Fučkar Ž, Orlić P, Dimec D, Franulović B, Zelić M, Valenčić M, Maričić A, Mozetić V: Komplikacije ureteroilealne anastomoze kod ortotopične neovezike. Zbornik radova Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998: 77-80
9. Zec J, Matić-Glažar Đ, Valenčić M, Orlić P, Čohar F, Vujaklija-Stipanović K, Vukas D: Naše indikacije za konverziju imunosupresivne terapije. Zbornik radova, 9. Kongres urologa Jugoslavije s internacionalnim učešćem, Beograd 1986: 70-72
10. Maričić A, Fučkar Ž, Peterković V, Velčić G, Dimec D, Zelić M, Orlić P, Franulović B, Valenčić M, Mozetić V, Oguić R: Retrospektivna analiza kirurškog liječenja koraliformne litijaze tijekom 23 godine. Zbornik radova Prvoga hrvatskog urološkoga kongresa, Zagreb 1995.
11. Maričić A, Fučkar Ž, Peterković V, Orlić P, Dimec D, Velčić G, Zelić M, Valenčić M, Mozetić V, Franulović B: Resekcijski zahvati bubrega u

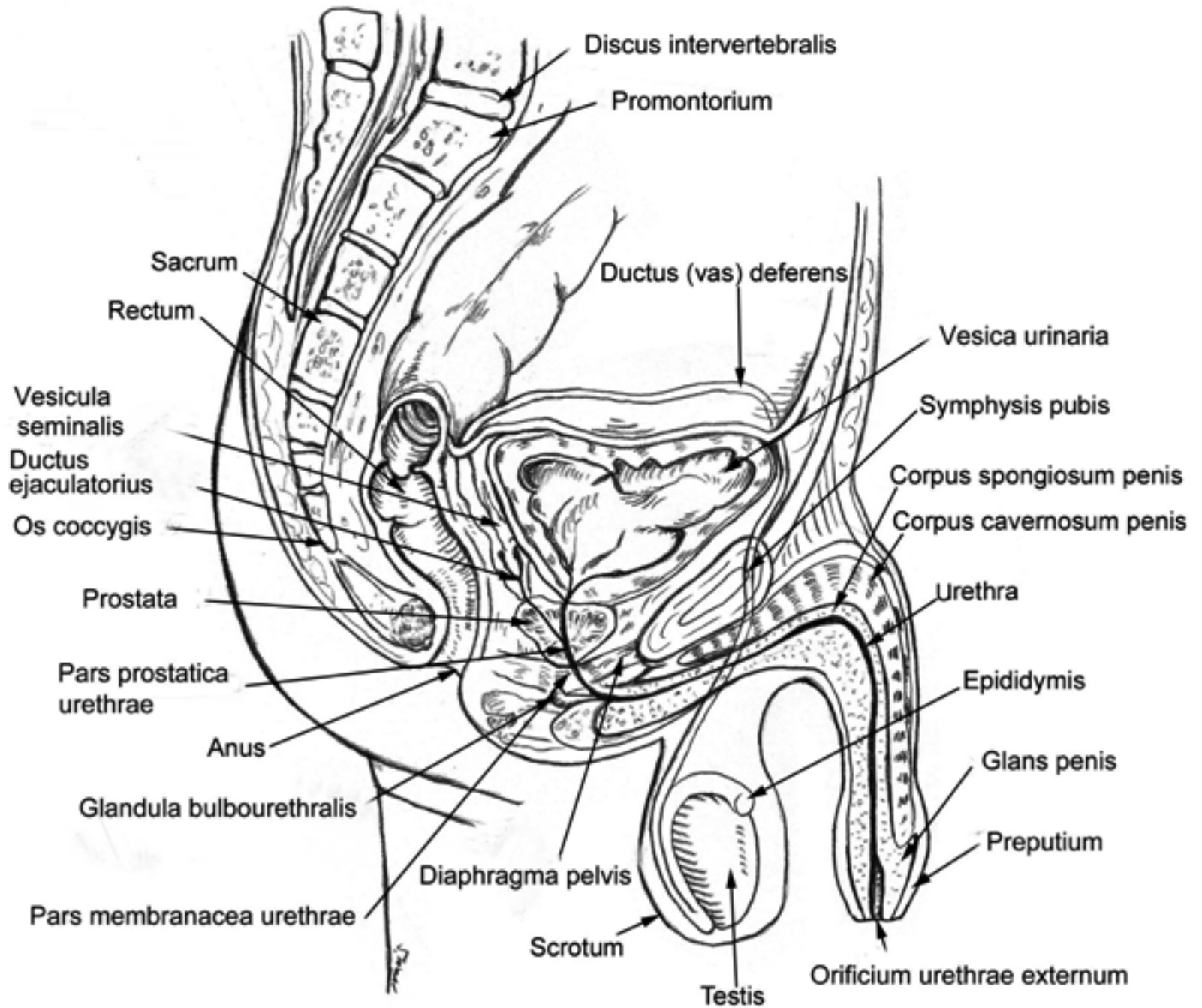
12. Fučkar Ž, Maričić A, Peterković V, Dimec D, Velčić G, Zelić M, Valenčić M, Mozetič V, Oguić R, Grubješić I: Incidencija, klinička evaluacija i «cost-benefit» analiza karcinoma bubrega. 23 godine iskustva. Zbornik radova Prvoga hrvatskog urološkog kongresa, Zagreb 1995.
13. Velčić G, Dimec D, Franulović B, Maričić A, Mozetič V, Oguić R, Orlić P., Valenčić M, Zelić M, Budiselić B, Peterković V: Naša iskustva u liječenju bubrežnih kamenaca. Zbornik radova Prvoga hrvatskog urološkog kongresa, Zagreb 1995.
14. Zelić M, Orlić P, Uravić M, Dimec D, Velčić G, Fučkar Ž, Franulović B, Maričić A, Valenčić M, Ćuruvija D, Peterković V: Urologija i organizacija transplantacije bubrega. Zbornik radova Prvoga hrvatskog urološkog kongresa, Zagreb 1995
15. Matić-Glažar Đ, Valenčić M, Razmilić D, Vujaklija-Stipanović K, Orlić P, Čohar F, Zec J: Plazmaafereza u liječenju odbacivanja transplantiranog bubrega. Zbornik simpozija o kliničkoj transplantaciji organa i tkiva, Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske 1986.

c) Sažetci

1. Valenčić M: One Year-Experience in the operative ureterorenoscopy. Second World Congress on percutaneous Renal Surgery, Mainz 1984 (abstr)
2. Valenčić M: Ureterorenoscopy-Enrichment in the diagnostics and treatment of the diseases of the ureter and renal pelvis. The Third Congress of the International Society of Urologic Endoscopy, Karlsruhe 1984 (abstr)
3. Matić-Glažar Đ, Zec J, Čohar F, Romčević M, Romčević T, Valenčić M, Razmilić D, Vukelić-Brnobić Đ, Vukas D, Ćuruvija D, Uravić M, Orlić P, Šepić A, Škarpa A, Marin S: Plućne infekcije primalaca bubrežnog transplantata. Knjiga sažetaka 1. kongresa kliničke mikrobiologije Hrvatske. Zagreb 1987;19
4. Vujaklija-Stipanović K, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Martinović-Crnić M, Fučak M, Orlić P, Zelić M, Ćuruvija D, Velčić G, Dimec D, Peterković V, Fučkar Ž, Valenčić M, Zec J, Škarpa A: Renal transplatation in war time: Exprience of a single center. 10th CTS Anniversary and 100.000 Transplants. Heidelberg 1992; 10-13 (abstr)
5. Orlić P, Zelić M, Uravić M, Matić-Glažar Đ, Velčić G, Vukas D, Gudović A, Dimec D, Ćuruvija D, Miculinić-Ivančić E, Crnić-Martinović M, Fučak M, Mozetič V, Rački S, Madžar Ž, Orlić L, Živčić S, Razmilić D, Budiselić B, Smokvina A, Gržetić M, Mozetič V, Oguić R, Valenčić M, Maričić A, Petrošić N, Maleta I, Peterković V, Vujaklija-Stipanović K, Čohar F, Dreščik I, Škarpa A: 25 godina transplantacije bubrega u Rijeci. Knjiga sažetaka Drugoga hrvatskog simpozija o supstitucijskom liječenju renalne insuficijencije i transplantacijskoj medicini. Rijeka, 1996;18
6. Orlić P, Velčić G, Zelić M, Dimec D, Fučkar Ž, Franulović B, Maričić A, Lukanović M, Marvan N, Peterković V, Ćuruvija D, Vukas D, Matić-Glažar Đ, Valenčić M, Razmilić D, Šepić A, Aničić M: Izbor metode uspostavljanja kontinuiteta urinarnih putova nakon transplantacije bubrega. Zbornik sažetaka X. kongresa urologa Ljubljana 1988; 46
8. 42. Orlic P, Velcic G, Maricic A, Valencic M, Oguic R, Mozetic V,

- Sotosek S, Tomse Z: Pyeloureterostomy in the treatment of ureteral complications after kidney transplantation: Preliminary experience with end-to-side anastomosis. XIX Congress of The Transplantation Society Miami 2002. Transplantation 2002; 27 (abstr)
8. Velcic G, Valencic M, Zelic M, Oguic R, Orlic P, Dimec D, Maricic A, Mozetic V, Sotosek S, Fuckar Z: Ureterorenoscopy as a method of choice in treatment of ureteral calculi in centers without ESWL (poster). 20th World Congress on Endourology and SWL Genoa 2002. (Journal of Endourology, abstr)
 9. Peterković V, Dimec D, Fučkar Ž, Orlić P, Velčić G, Zelić M, Valenčić M, Maričić A, Oguić R, Mozetič V: Učinak doksazozina u terapiji benigne hiperplazije prostate. Knjiga sažetaka Drugoga hrvatskoga urološkoga kongresa, Rijeka 1998
 10. Velčić G, Zelić M, Valenčić M, Maričić A, Oguić R, Peterković V: Ureterorenoskopija – naša šestogodišnja iskustva. 6. slovenski urološki simpozij. Velenje 1999 (abstr)
 11. Španjol J, Orlić P, Valenčić M, Fučkar Ž: Epidemiology of prostate cancer in the mediterranean population of Croatia. A thirty-one years retrospective study. 3rd Urological Alpe Adria meeting, Opatija, 10.09.2006 (abstr)
 12. Markić D, Oguić R, Španjol J, Orlić P, Valenčić M, Dimec D: Limfocele u bolesnika s transplantiranim bubregom: učestalost, značenje i liječenje. 3. hrvatski simpozij o nadomještaju bubrežne funkcije i transplantacijskoj medicini s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija 2006 (abstr)
 13. Markić D, Valenčić M, Rahelić D, Oguić R, Maričić A, Španjol J: Cista policističnoga bubrega – mogući uzrok opstrukcije uretera u transplantiranoga bubrega. 3. hrvatski simpozij o nadomještaju bubrežne funkcije i transplantacijskoj medicini s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija 2006 (abstr)
 13. Krpina K, Mozetič V, Španjol J, Oguić R, Markić D, Sotošek S, Maričić A, Valenčić M: The renal arterial resistance index and early renal allograft survival. 3. hrvatski simpozij o nadomještaju bubrežne funkcije i transplantacijskoj medicini s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija 2006 (abstr)
 15. Valenčić M, Velčić G, Sotošek S, Zelić M, Markić D, Vuksanović-Mikuličić S, Orlić L, Rački S, Fučkar Ž: Transplantacija bubrega u bolesnika s ureteroileokutano-stomom. 3. hrvatski simpozij o nadomještaju bubrežne funkcije i transplantacijskoj medicini s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija 2006 (abstr)

4) Osam radova citirano je u CC.



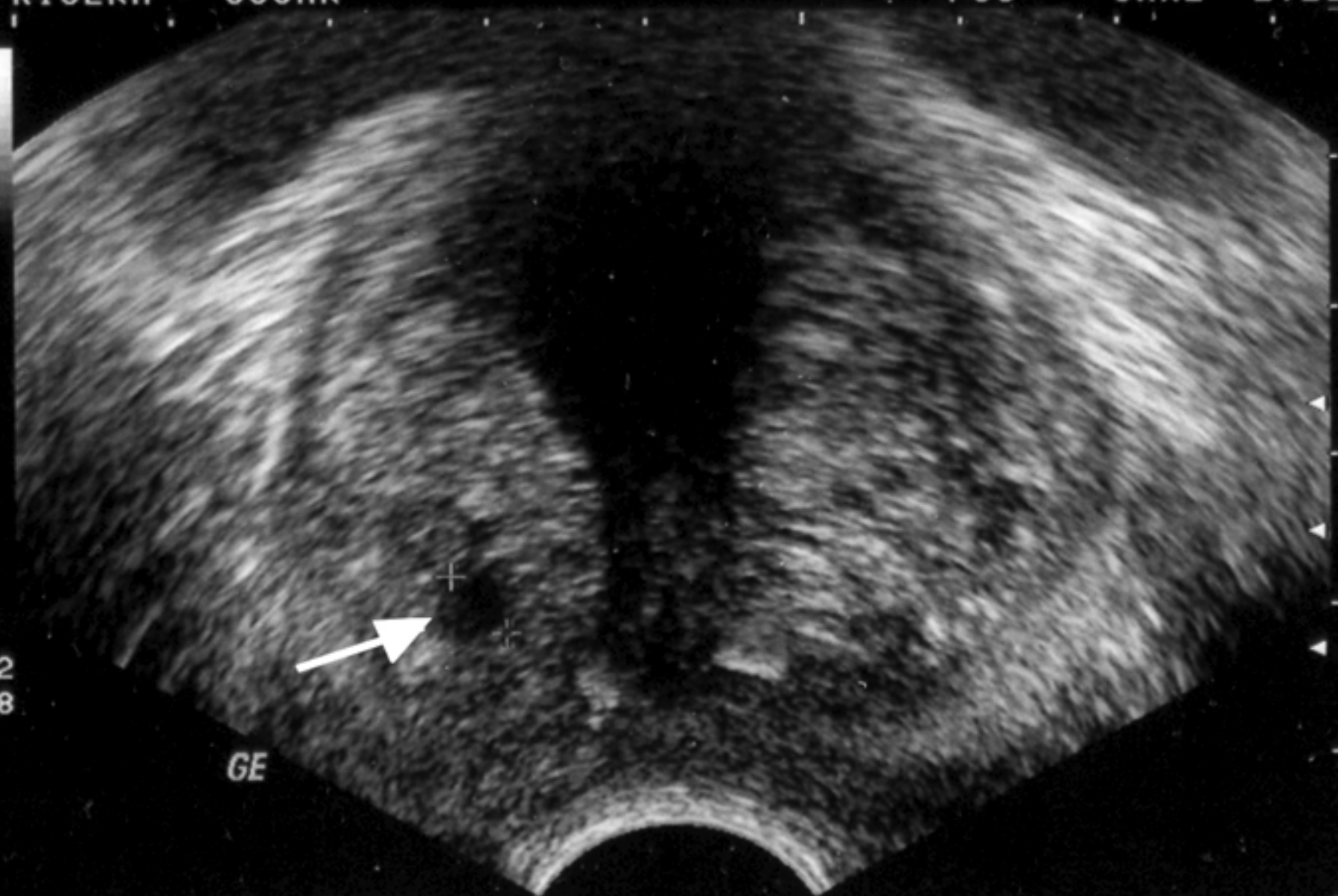
KBC RIJEKA - SUSAK
B12

P60 6MHz E721

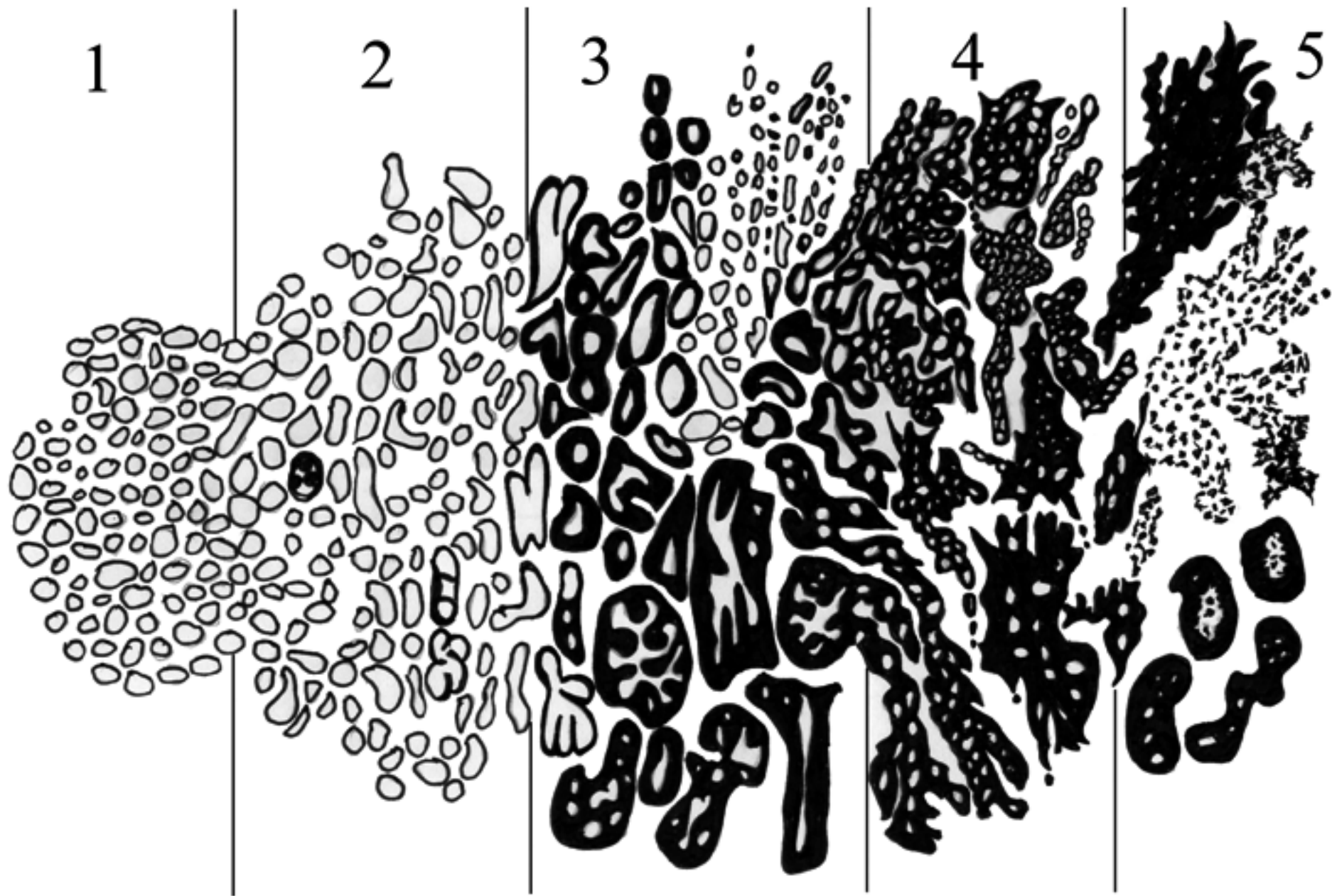
CN0
6cm
DR72
G 78

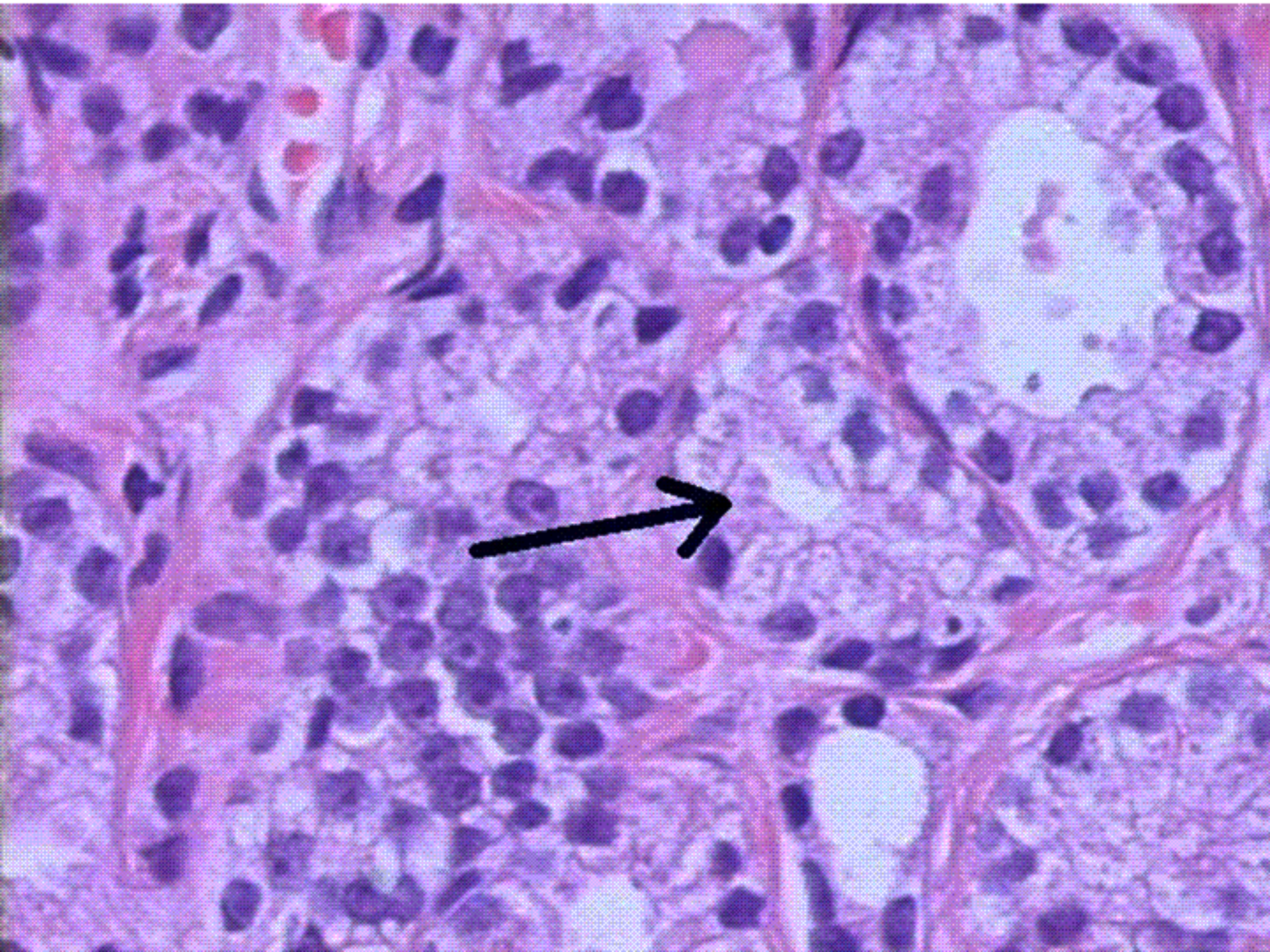
GE

x 5.2mm

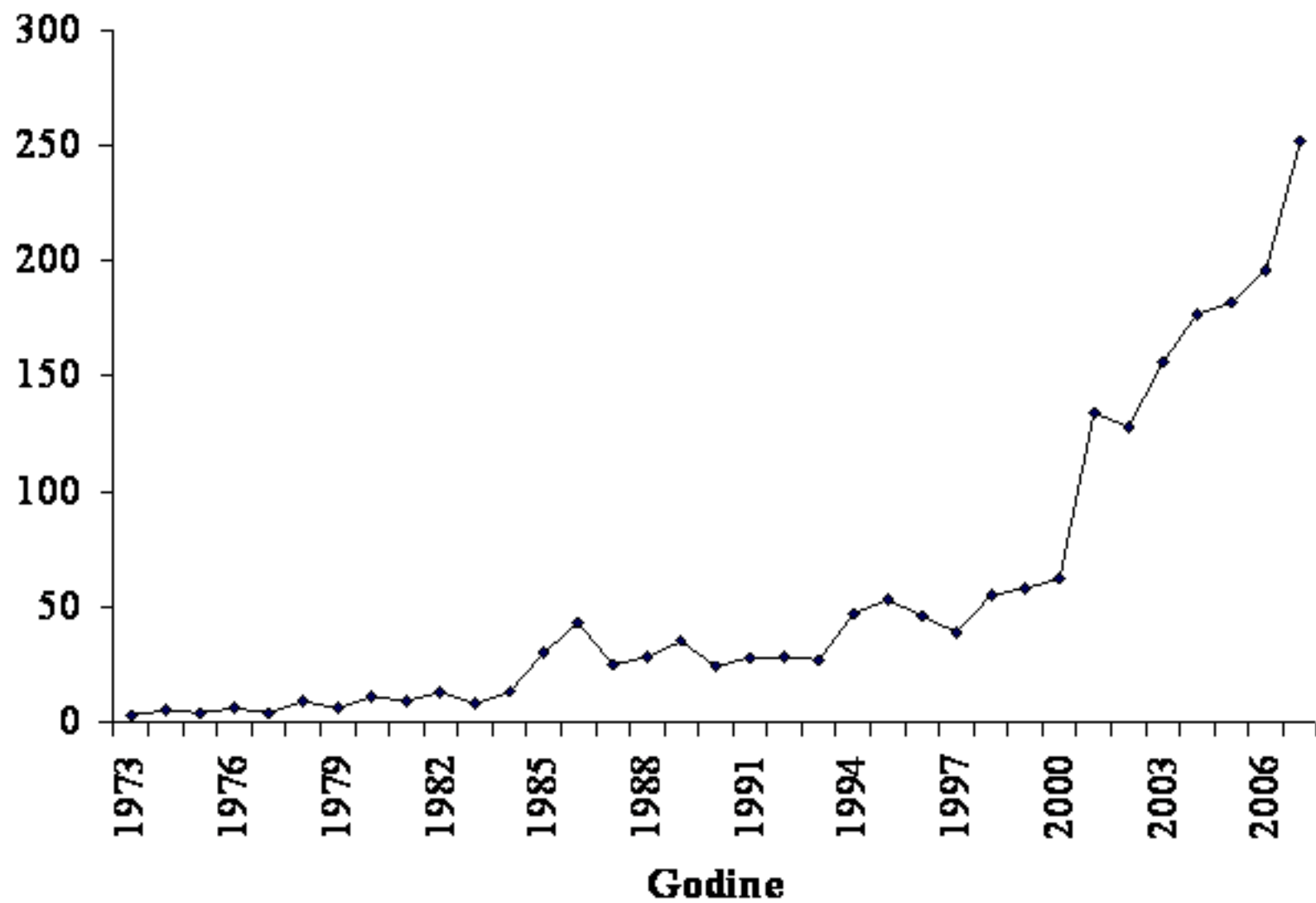






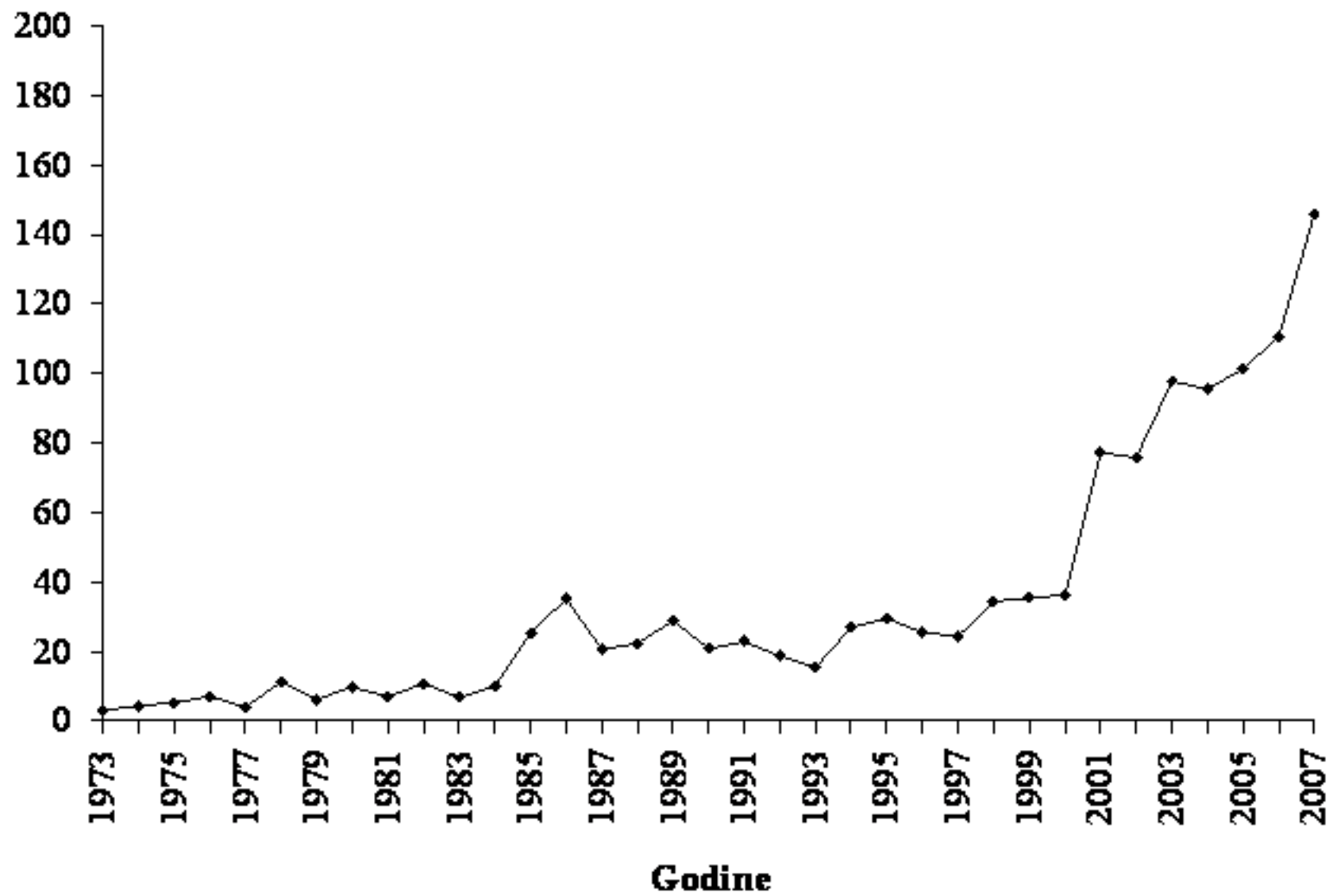


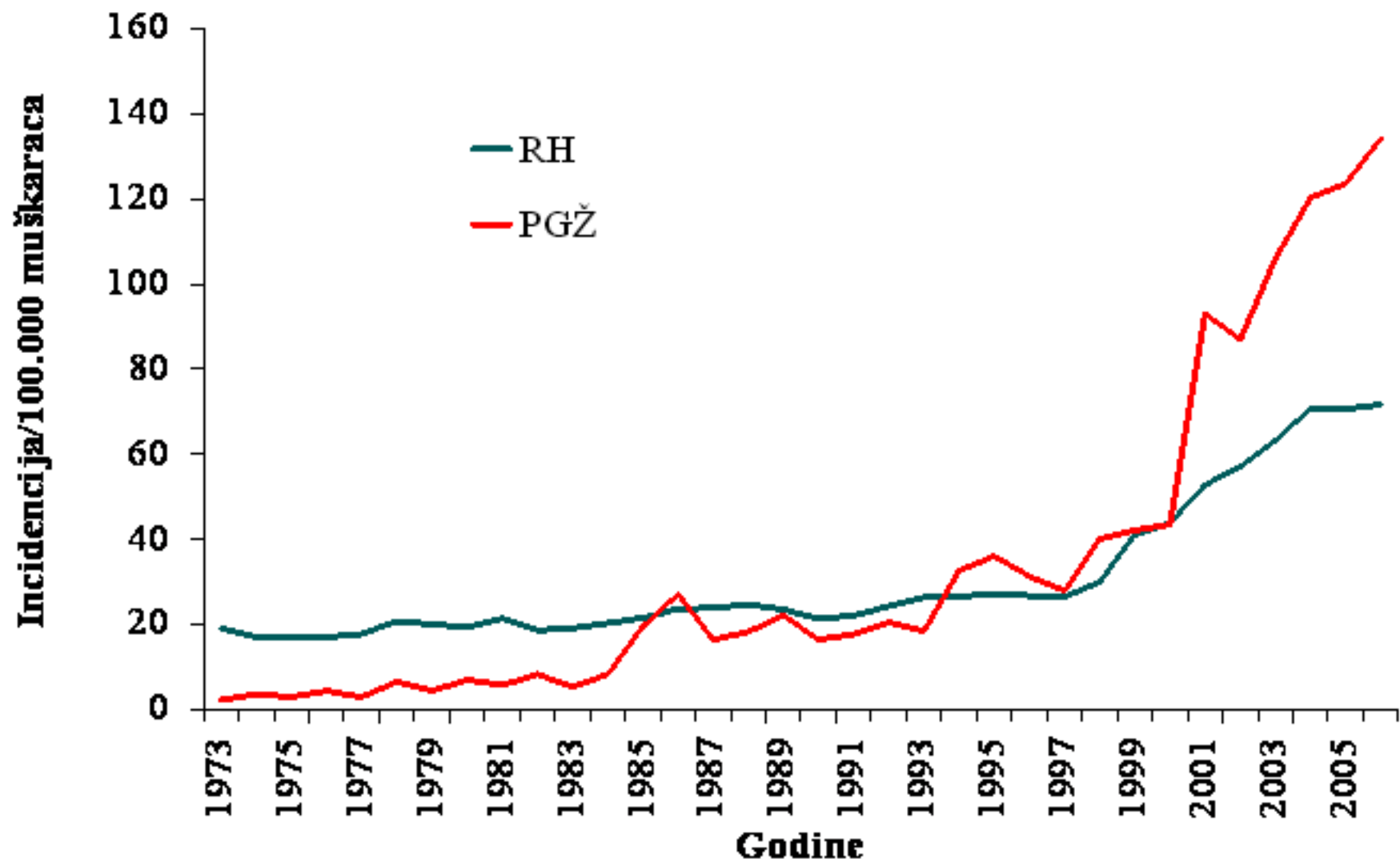
**Broj novootkrivenih bolesnika s rakom
prostate**

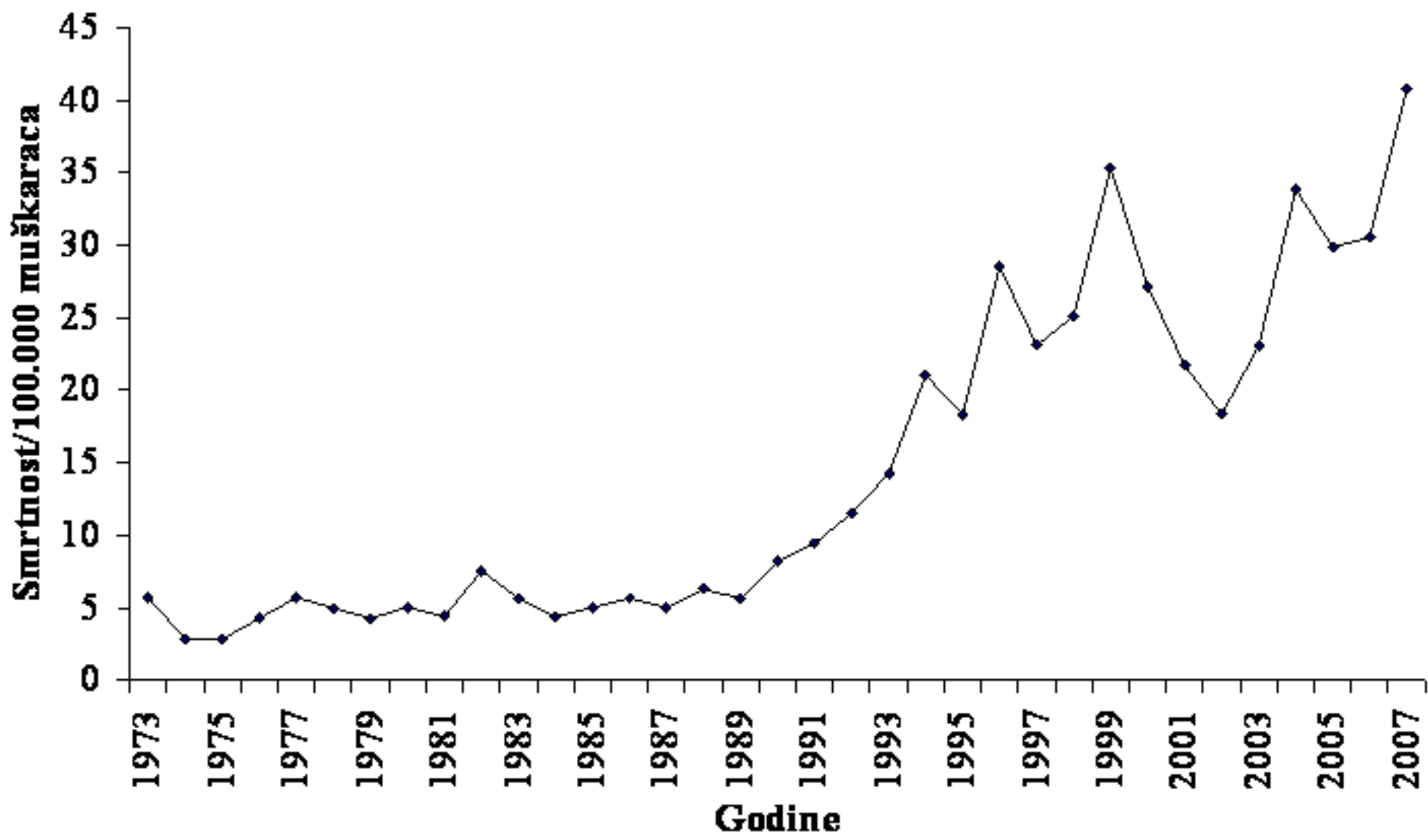


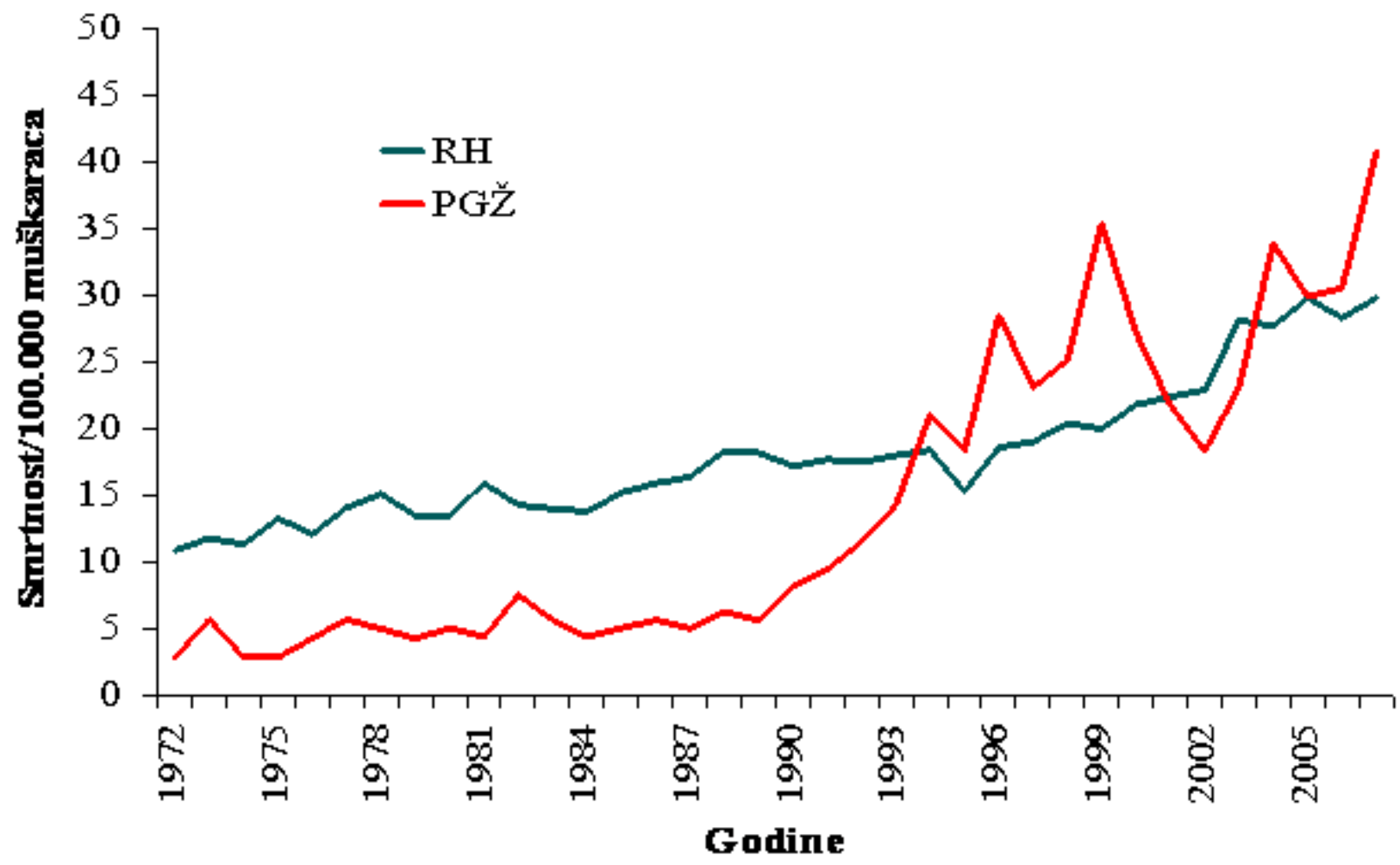
Dobno standardizirana incidencija/100.000

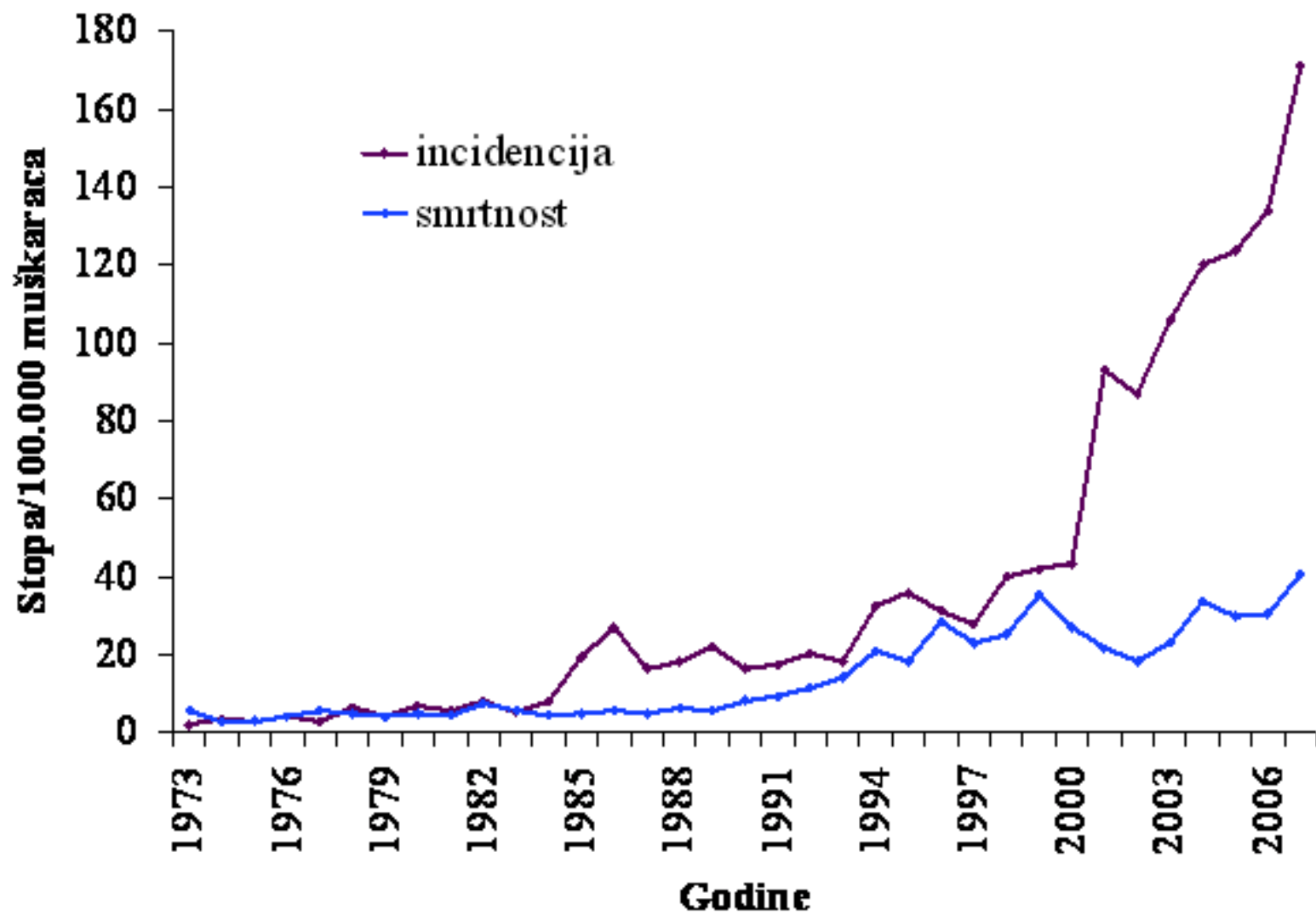
muškaraca











1973-1984

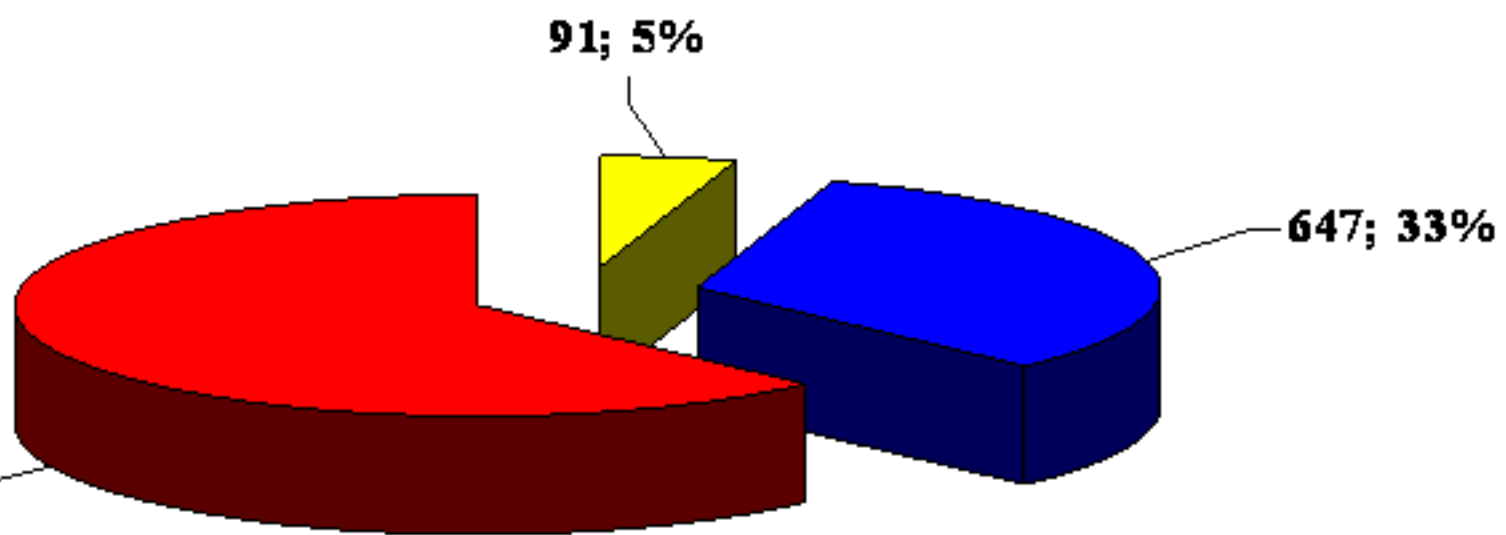
1985-2000

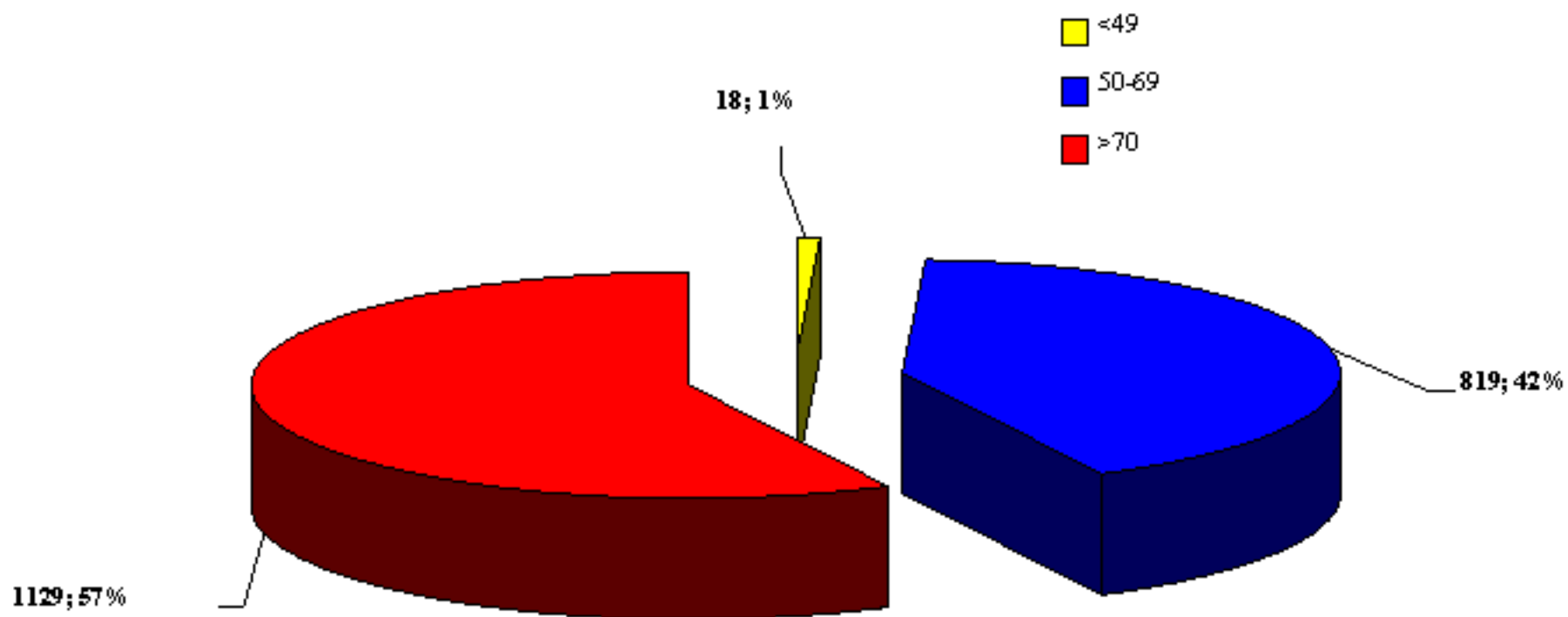
2001-2007

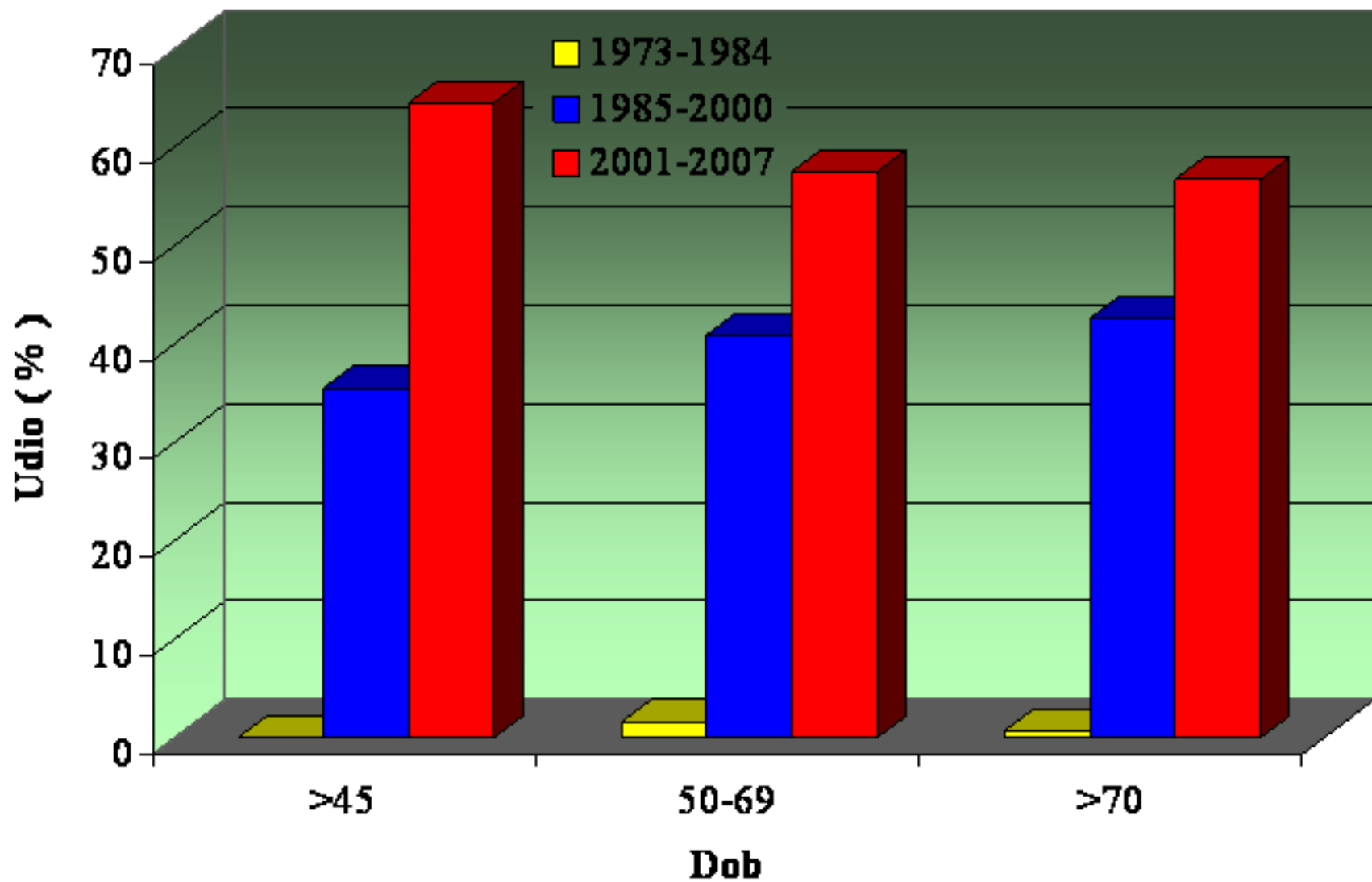
91; 5%

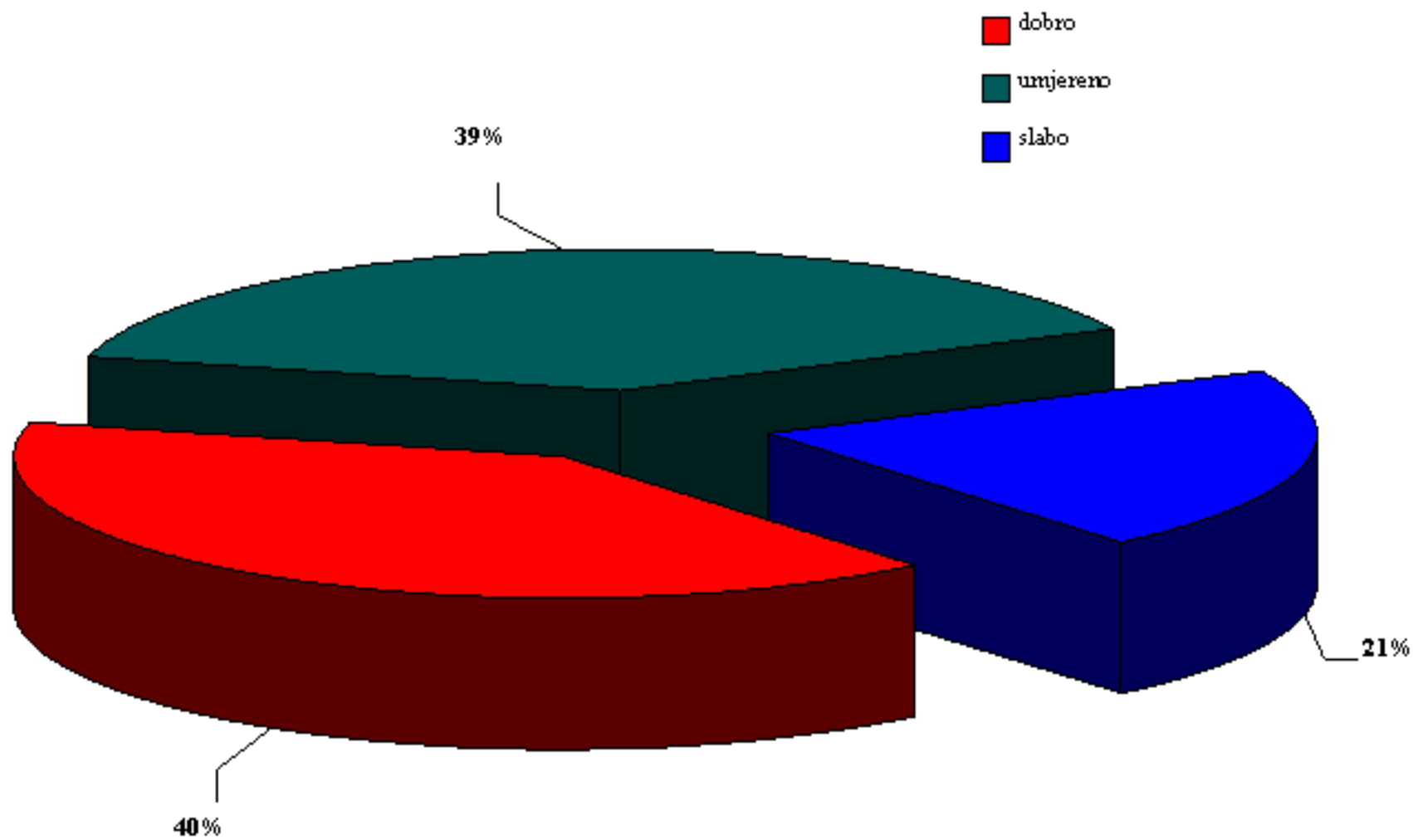
647; 33%

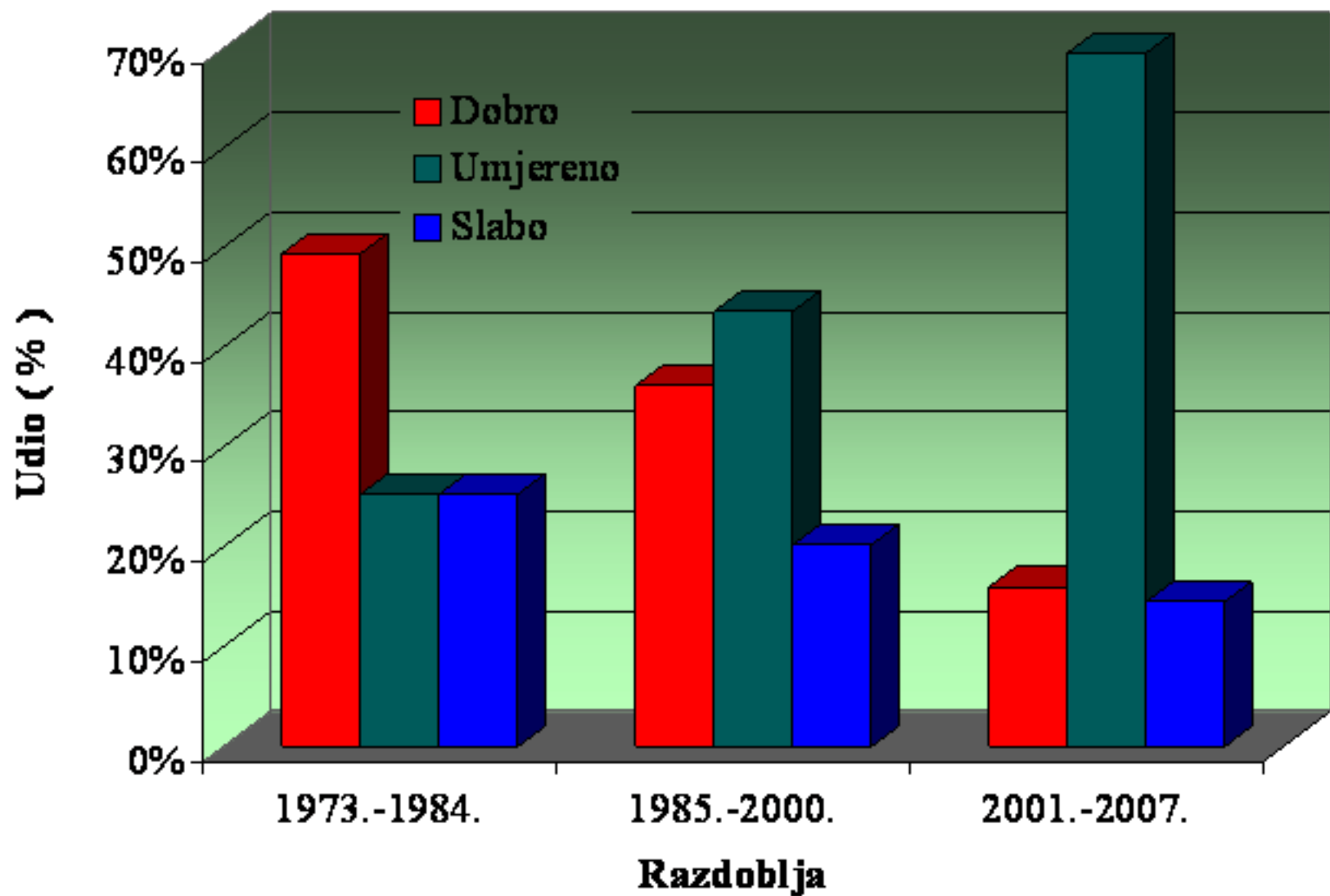
1228; 62%

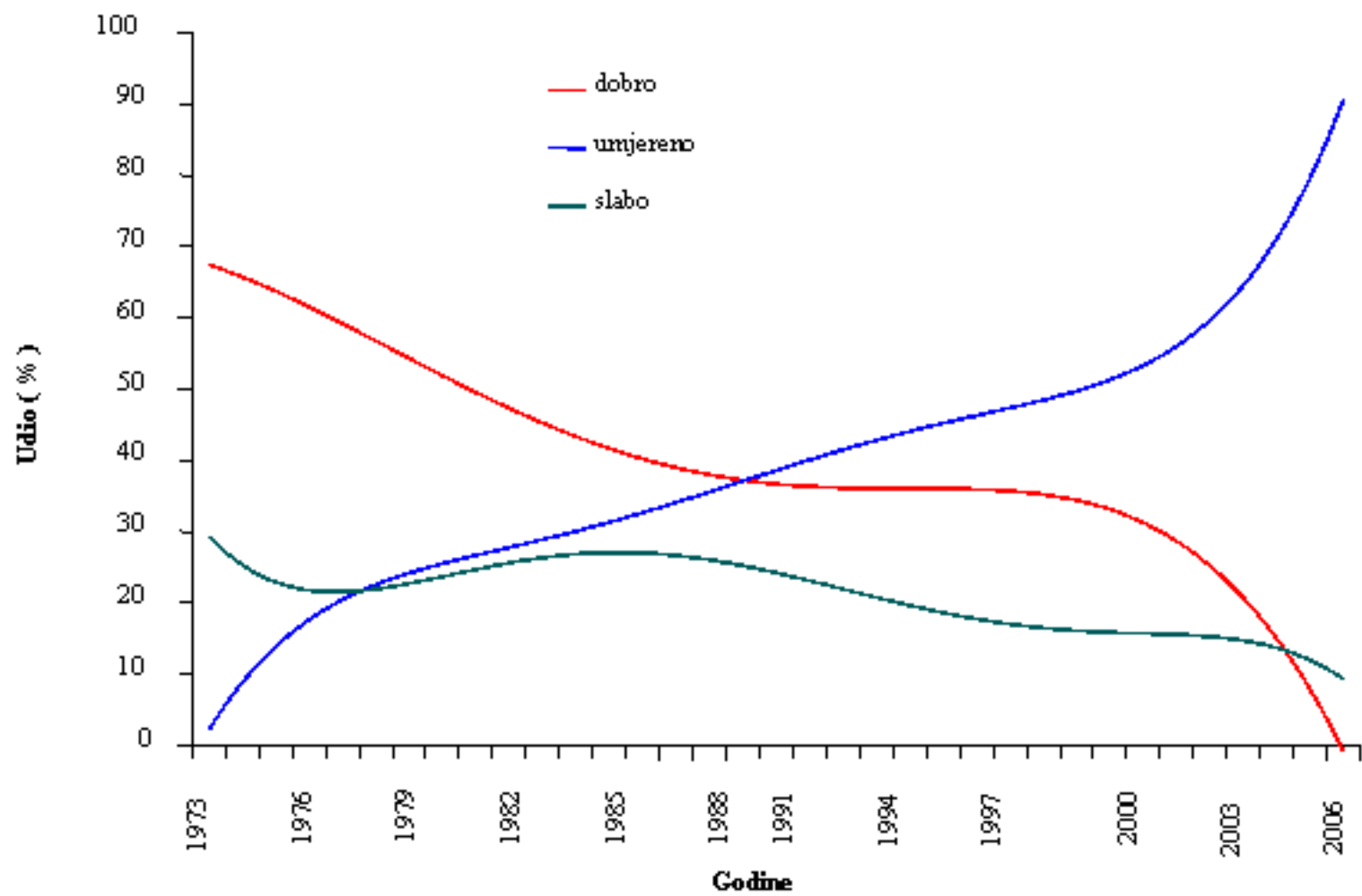


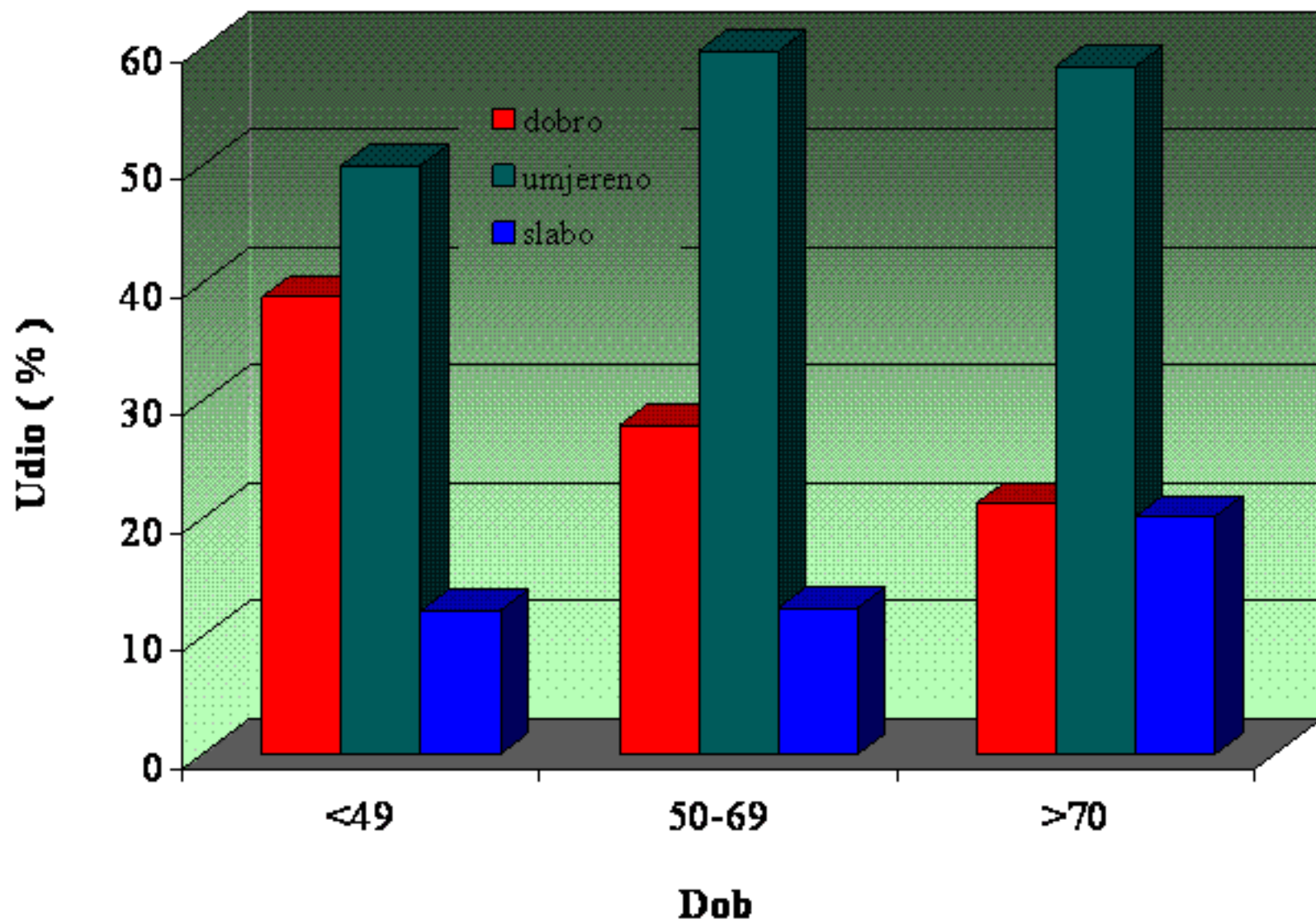


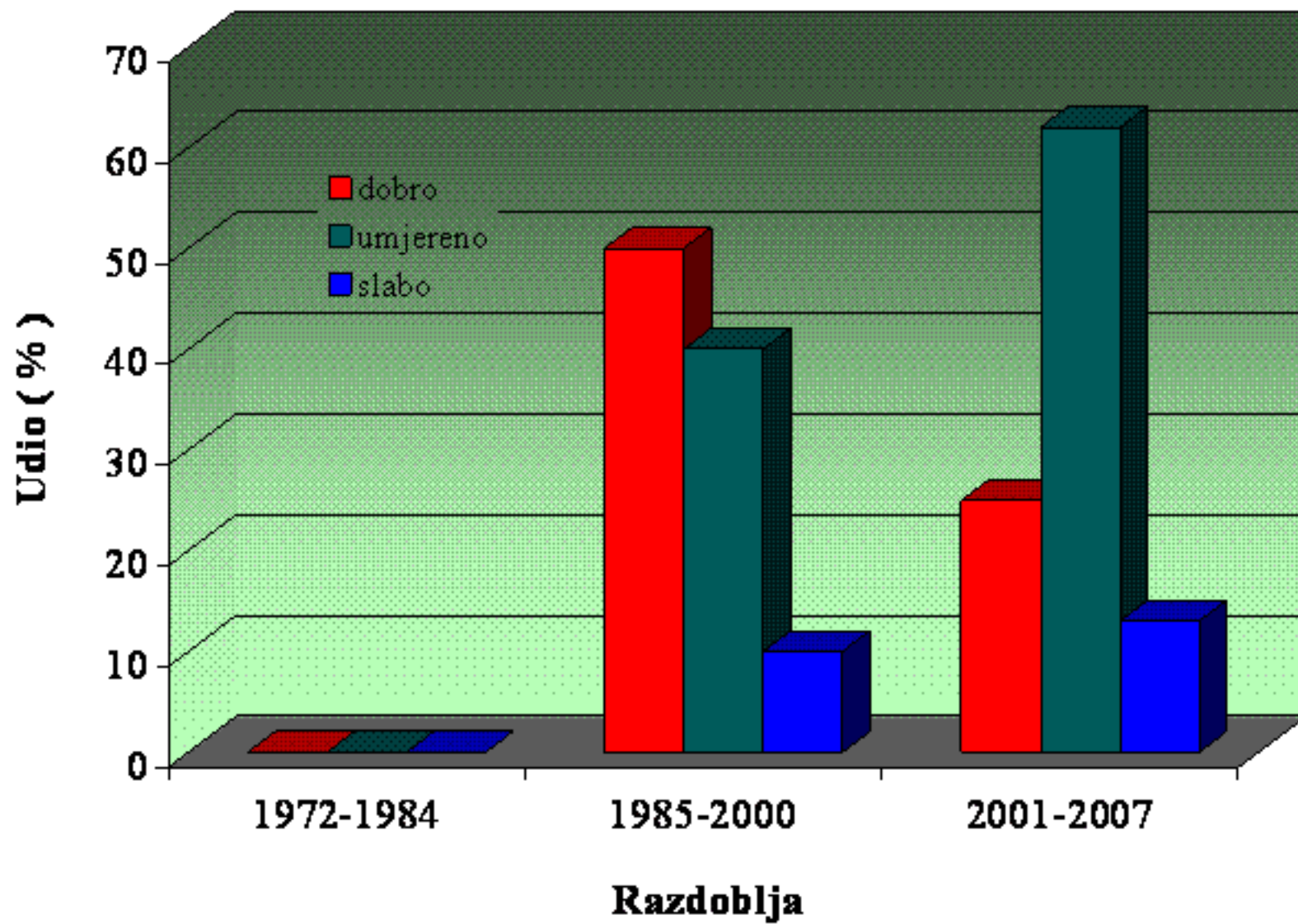


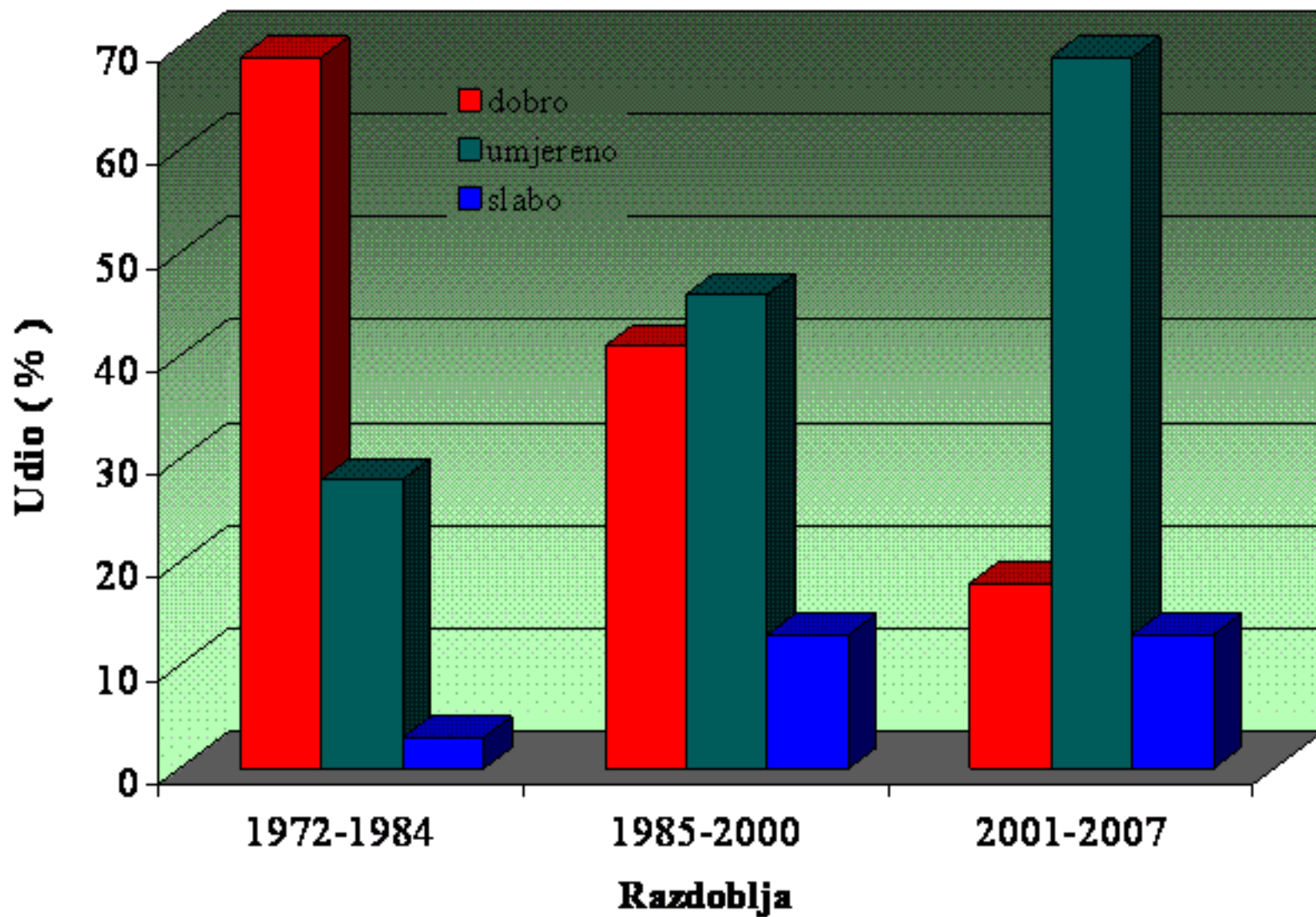


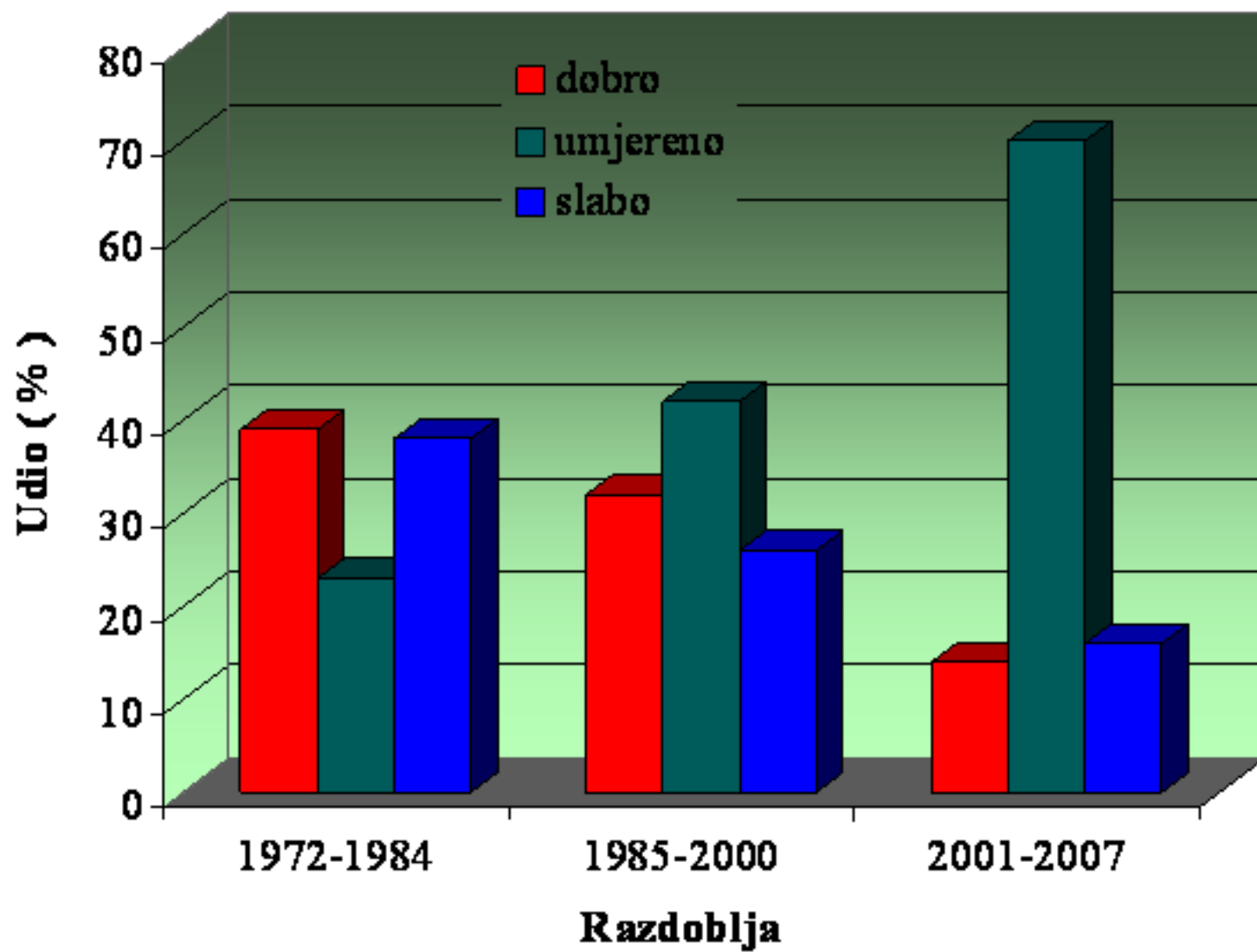




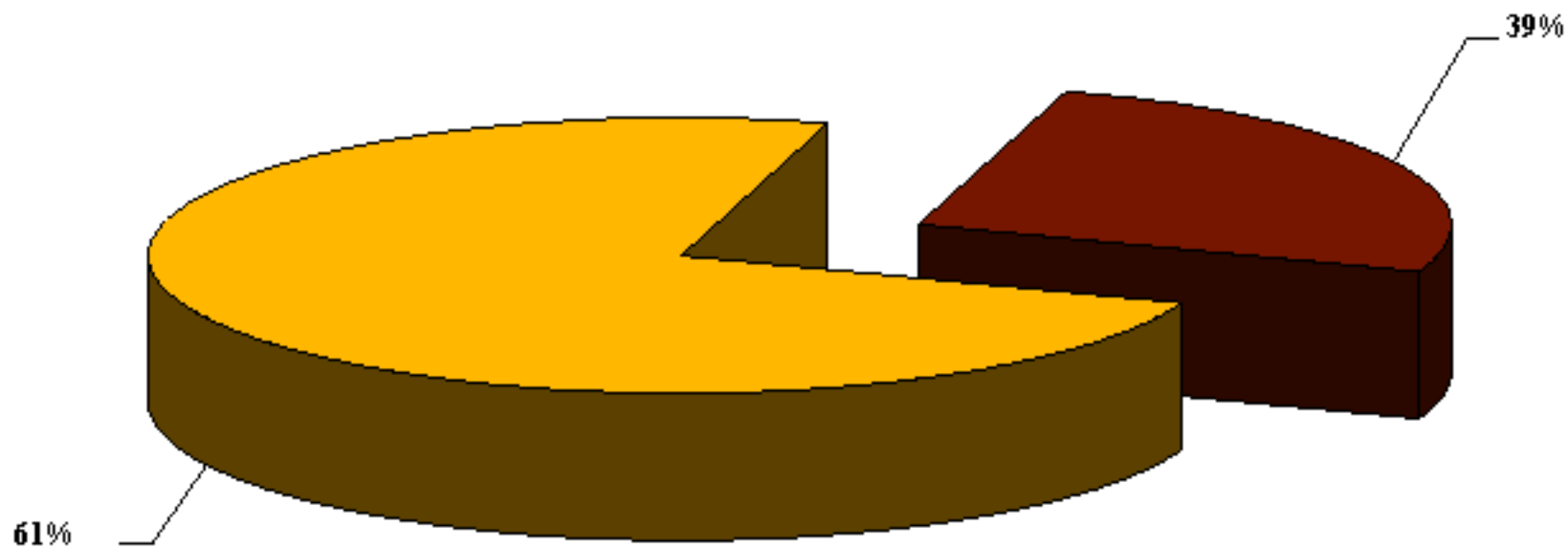


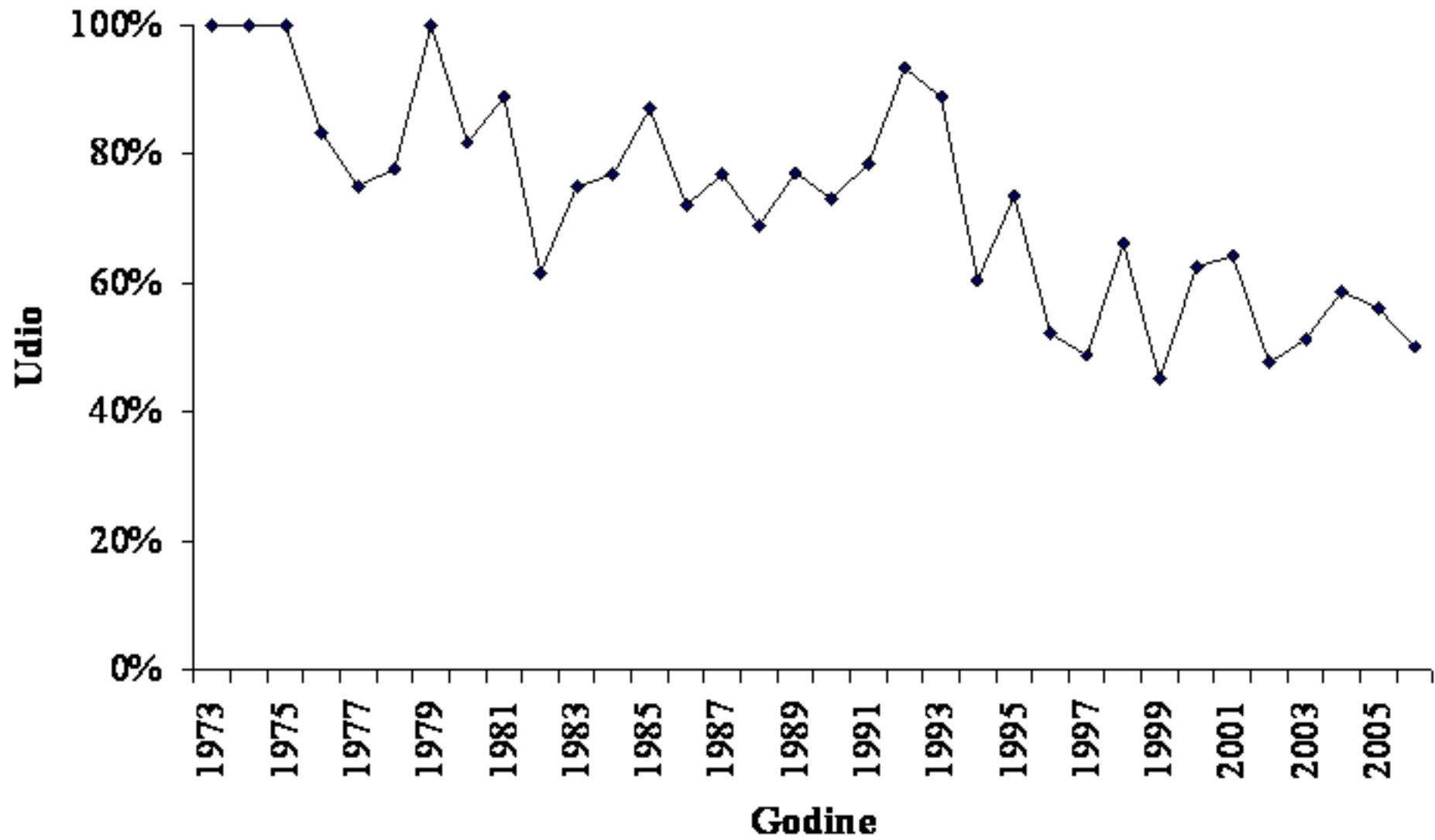


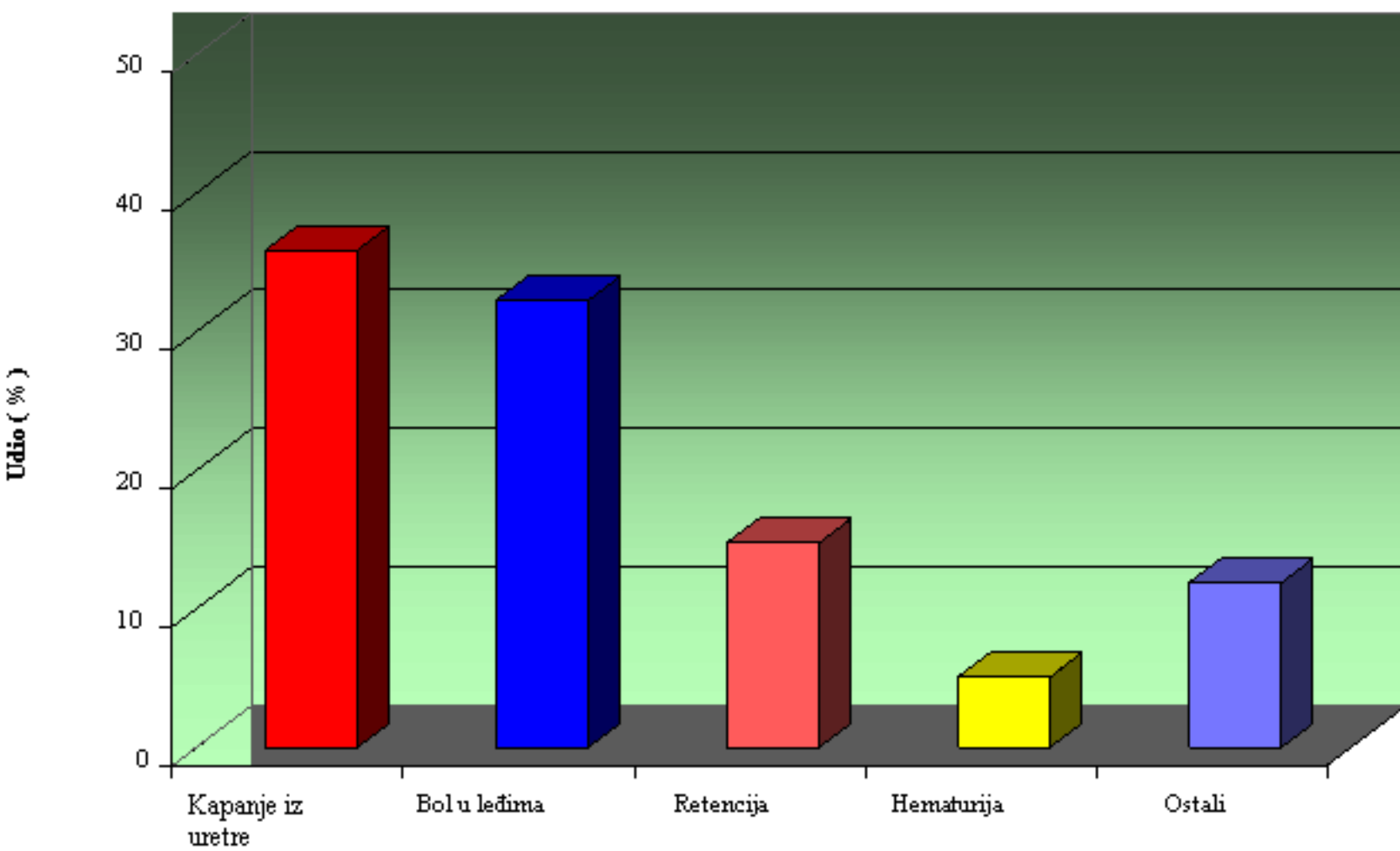




- simptomatski
- asimptomatski





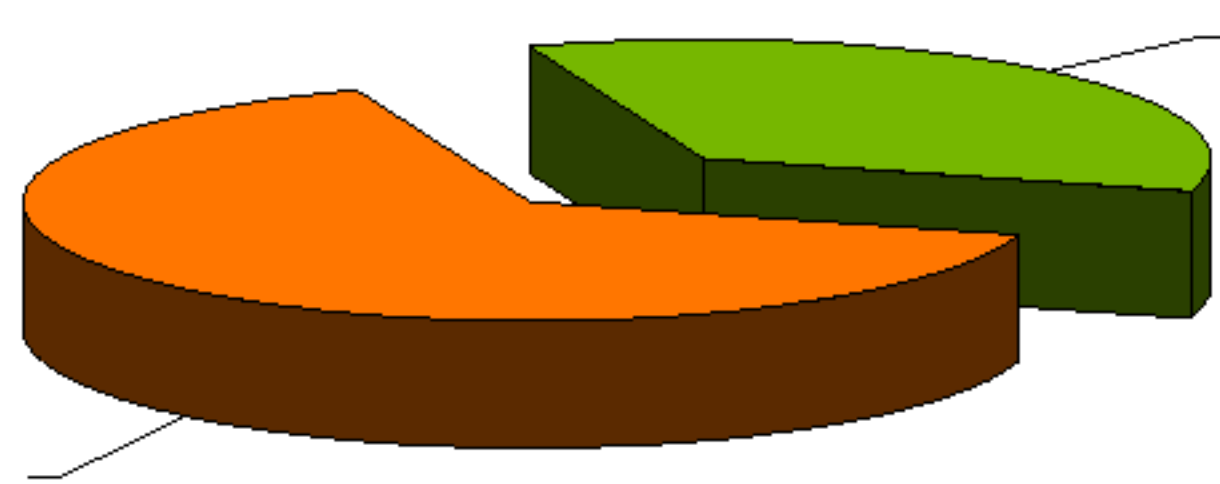


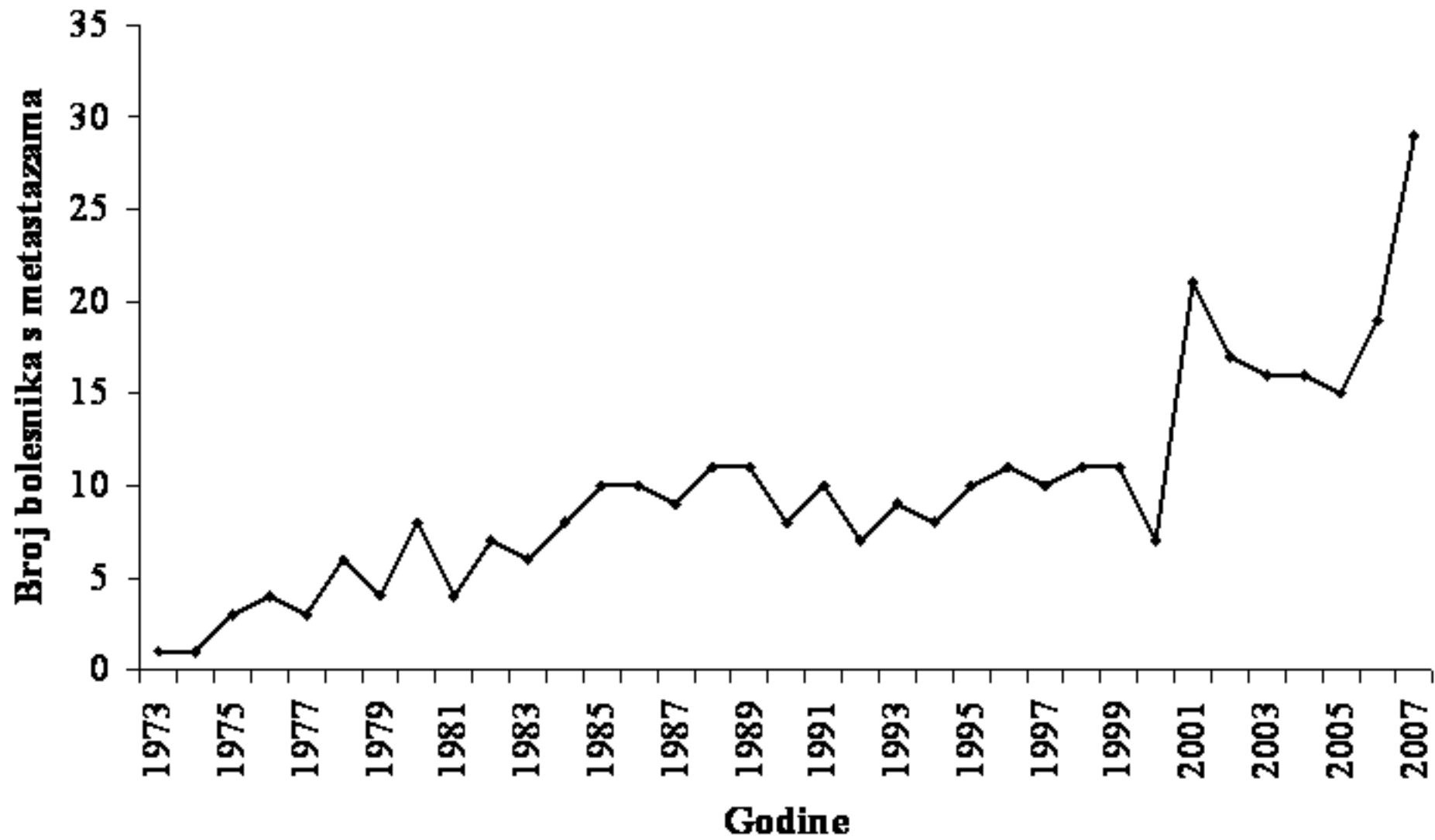
s metastazama

bez metastaza

35%

65%

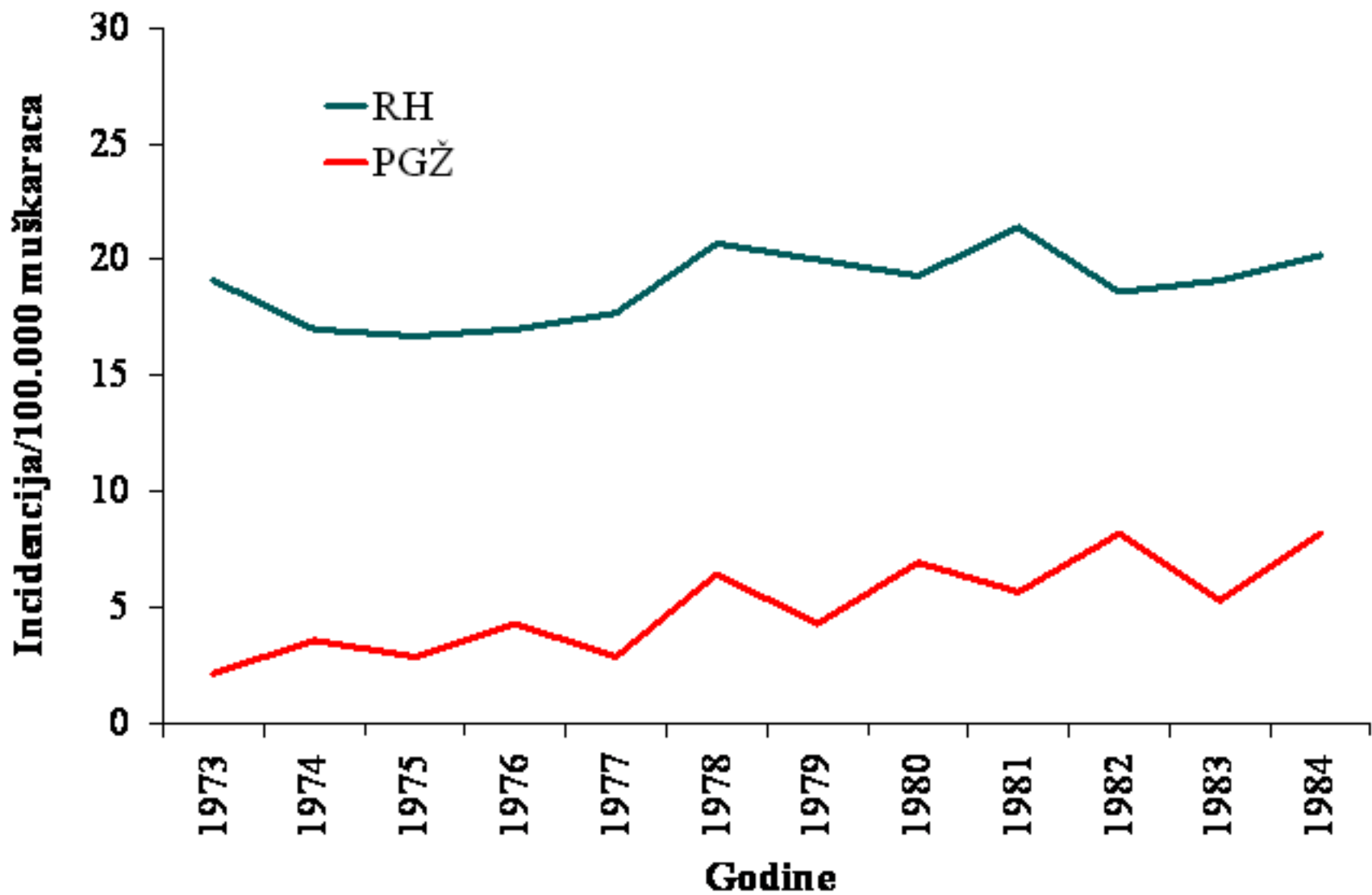


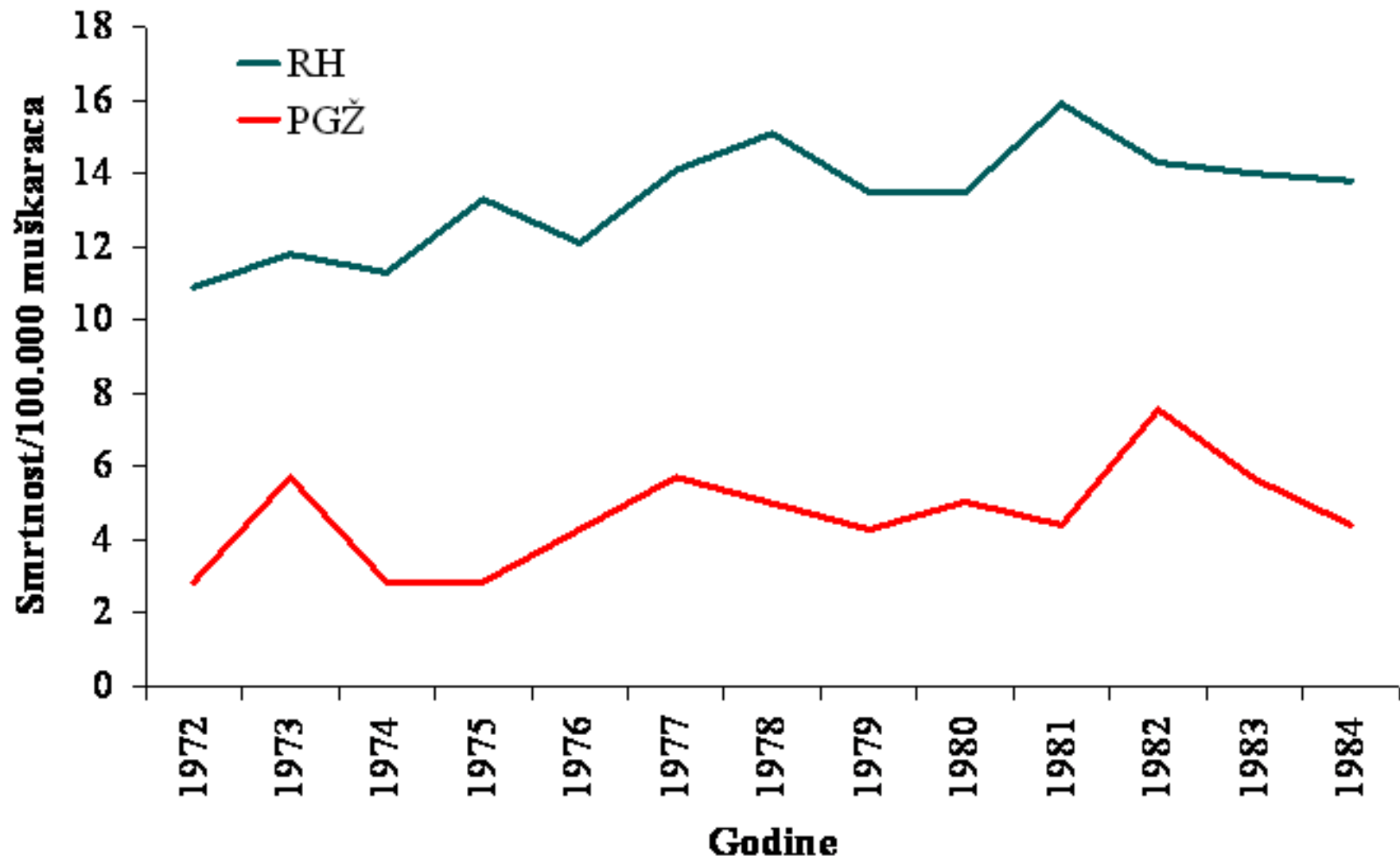


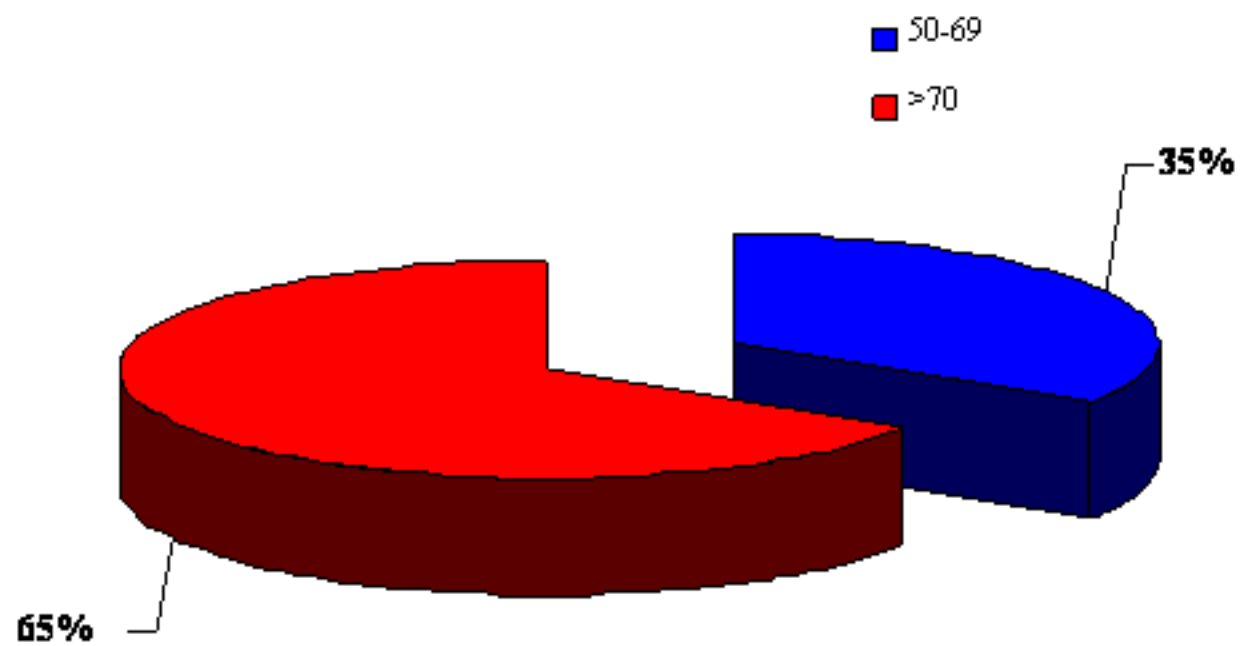
Dobnostandarizirana incidenција/100.000

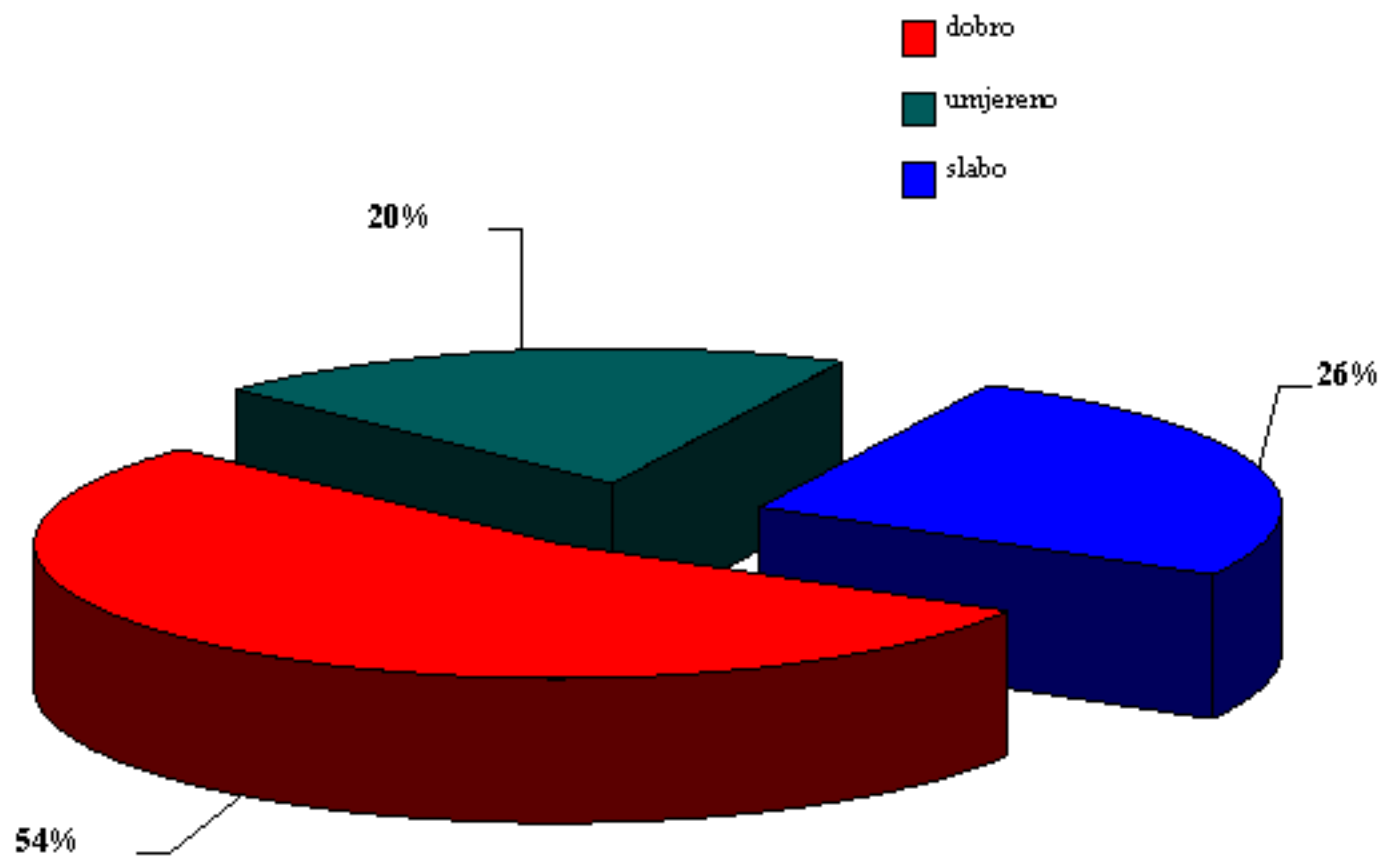
muškaraca

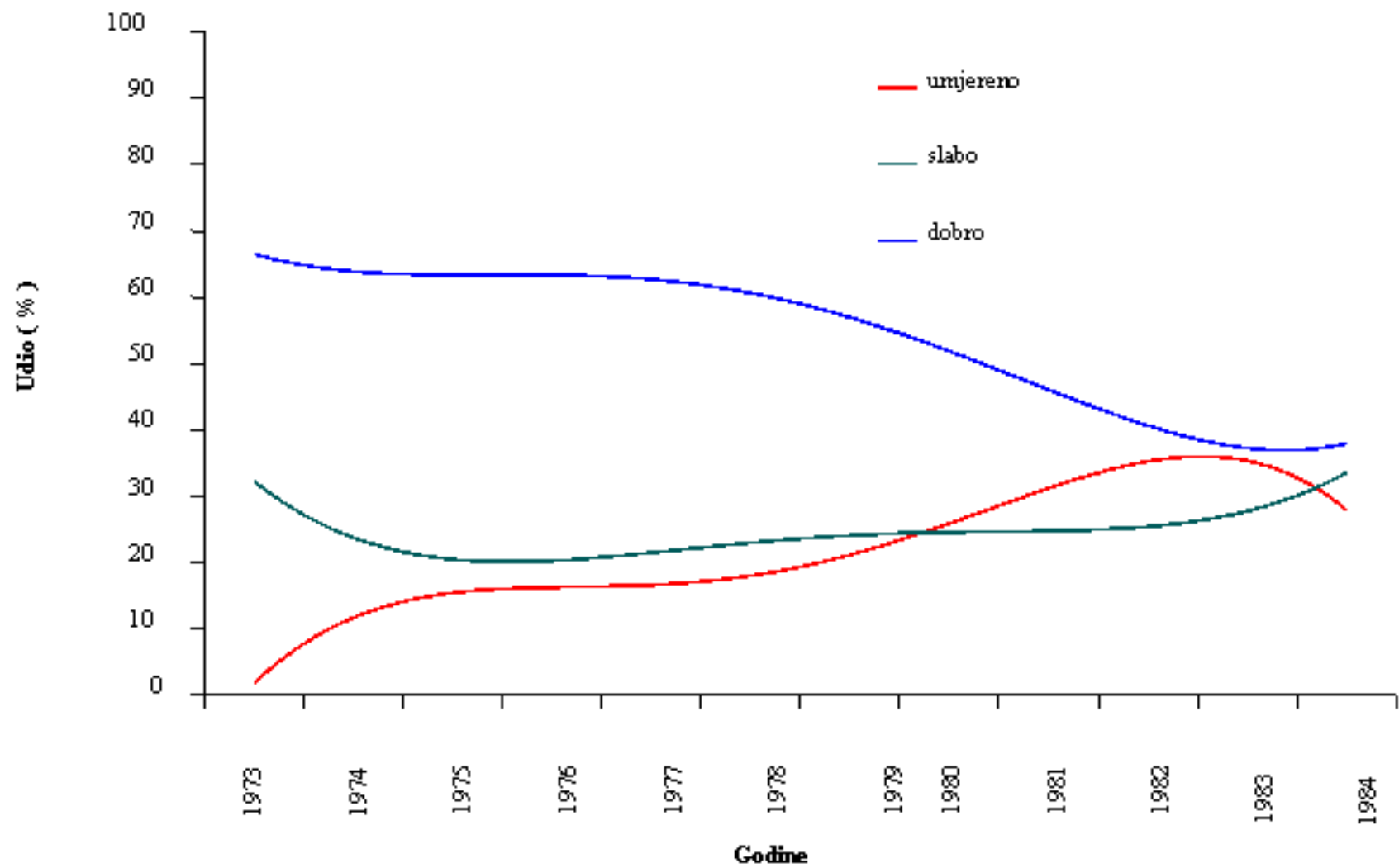


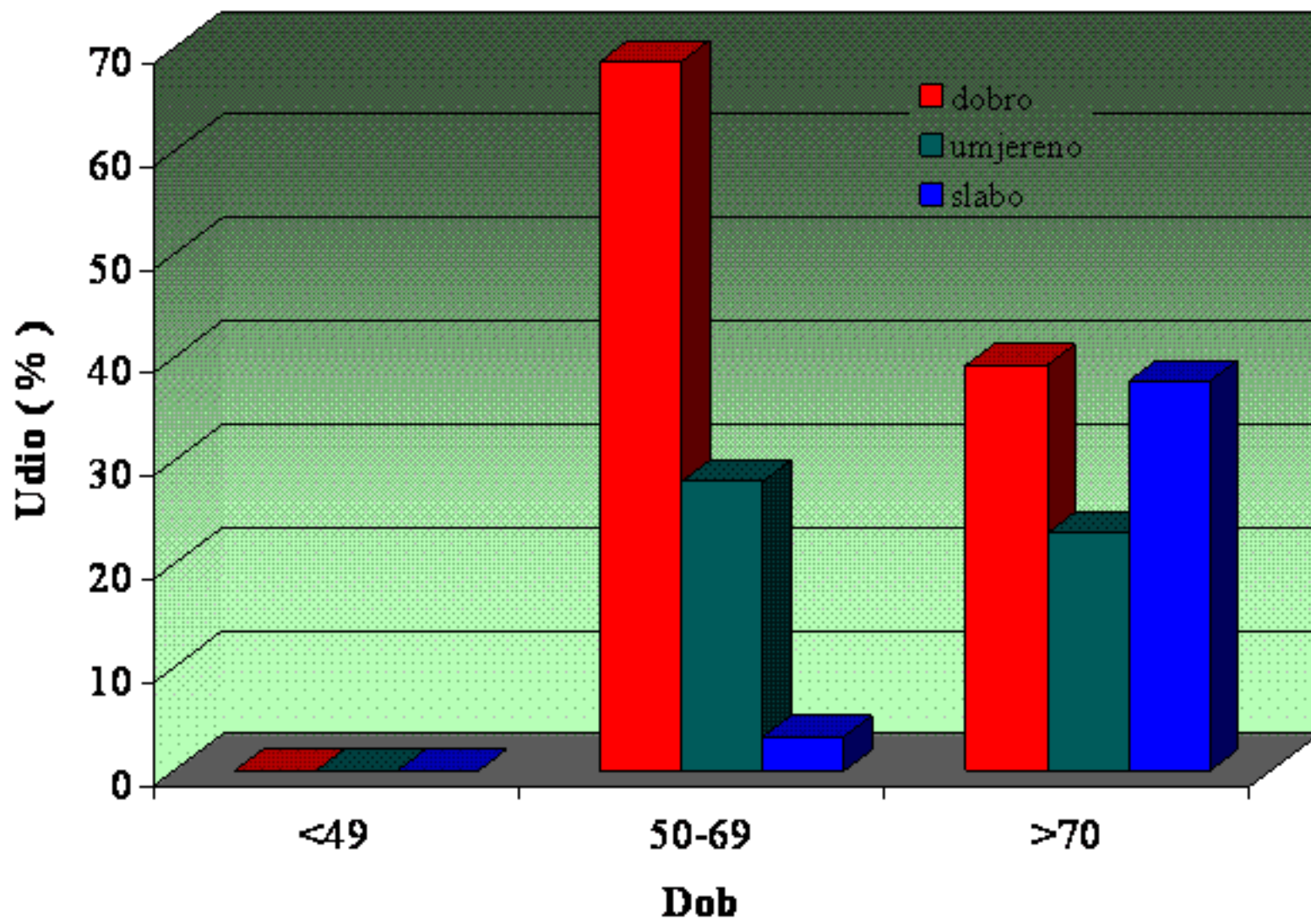






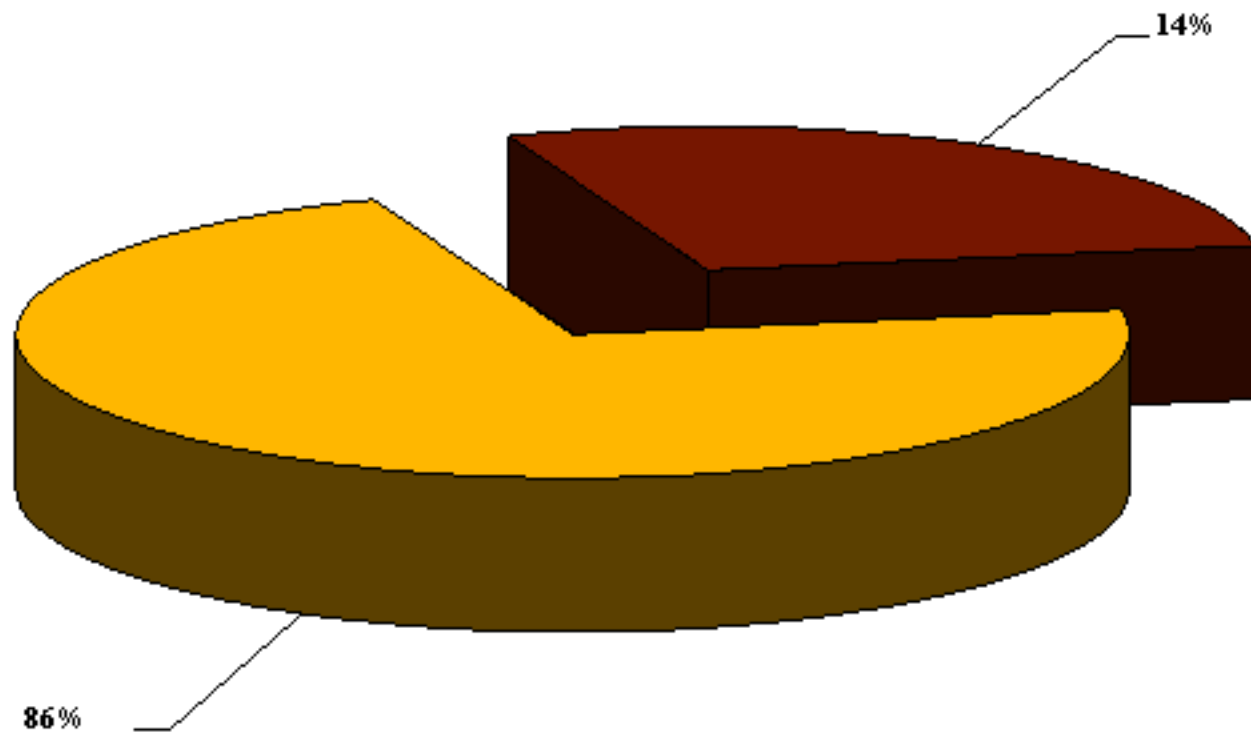






sa simptomima

bez simptoma

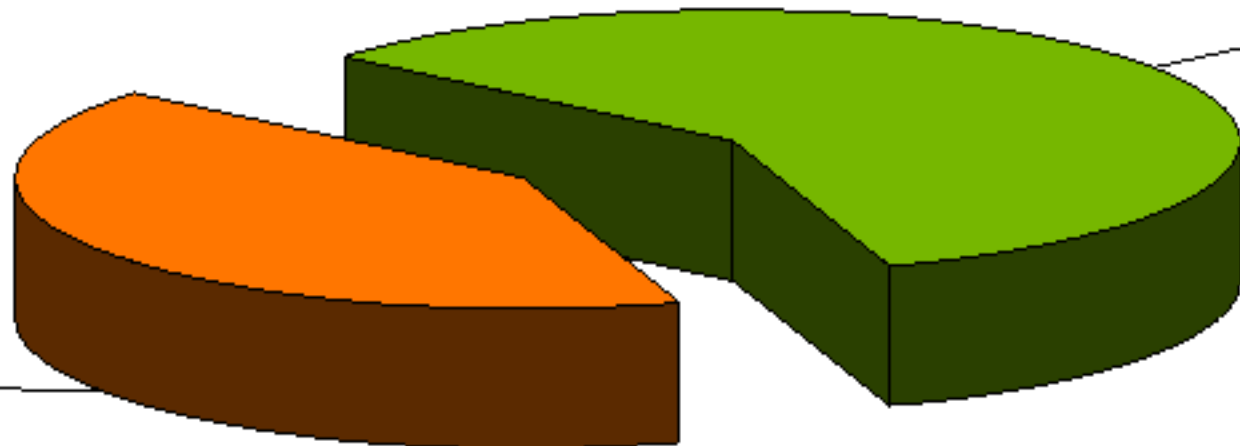


■ s metastazama

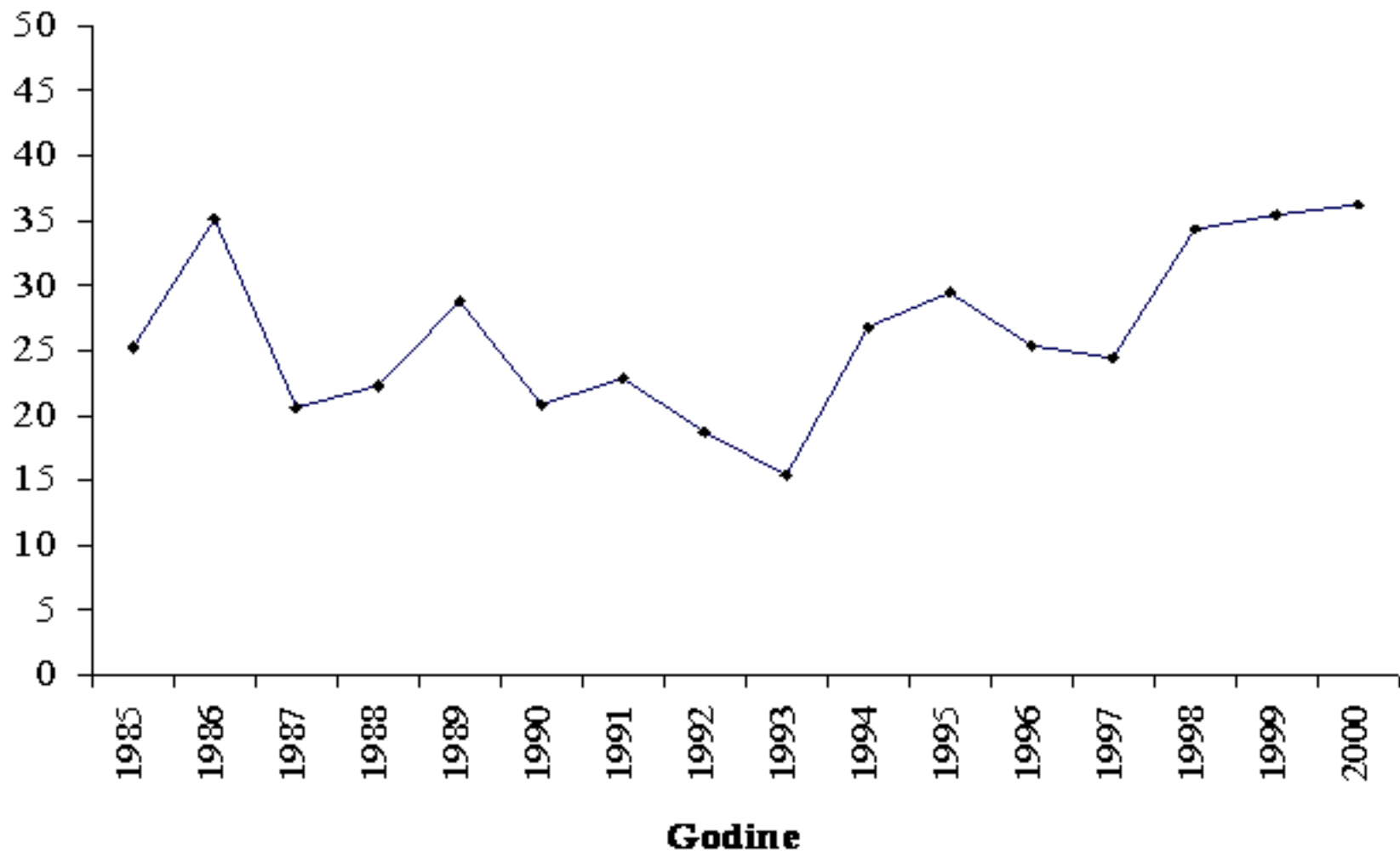
■ bez metastaza

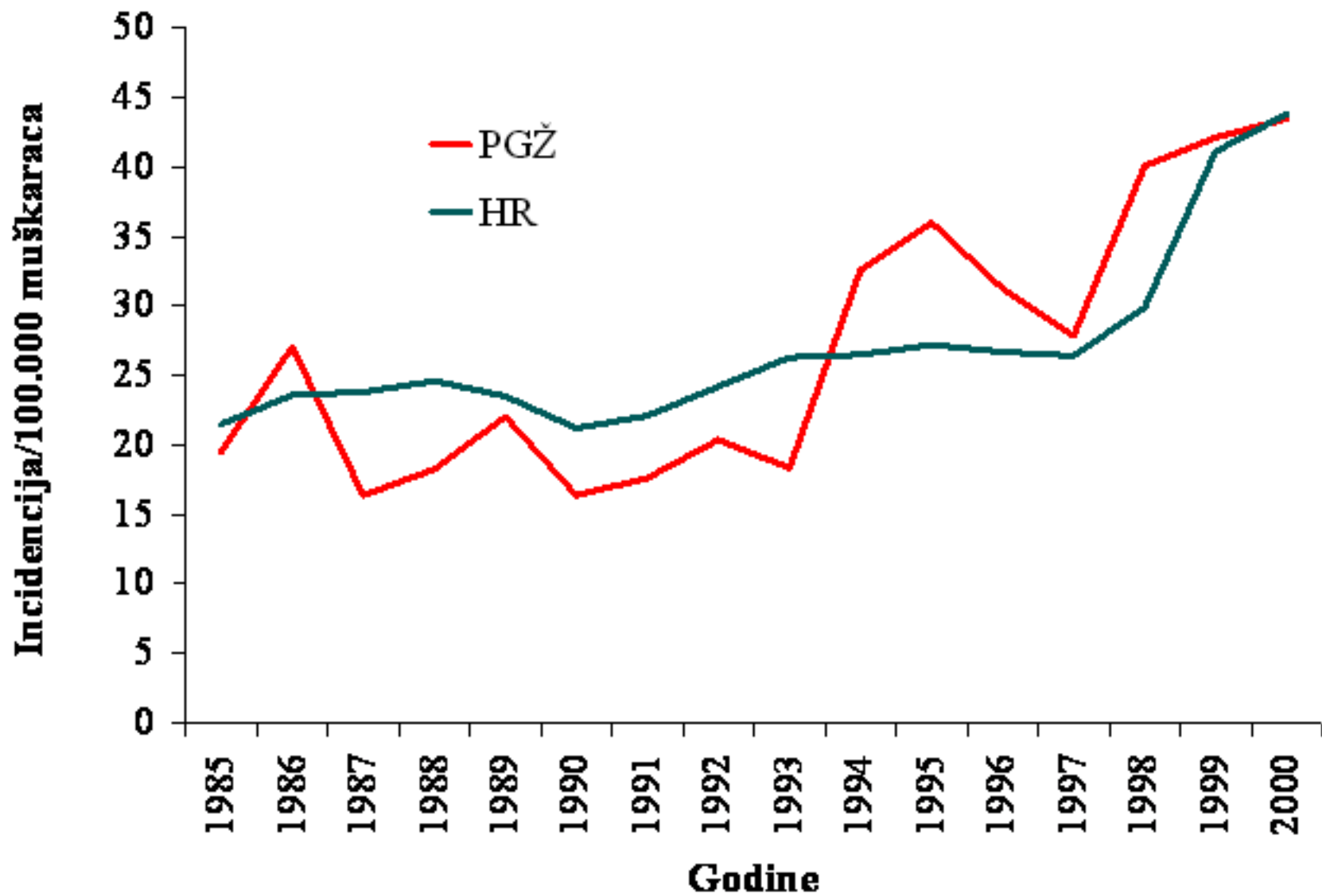
41%

59%

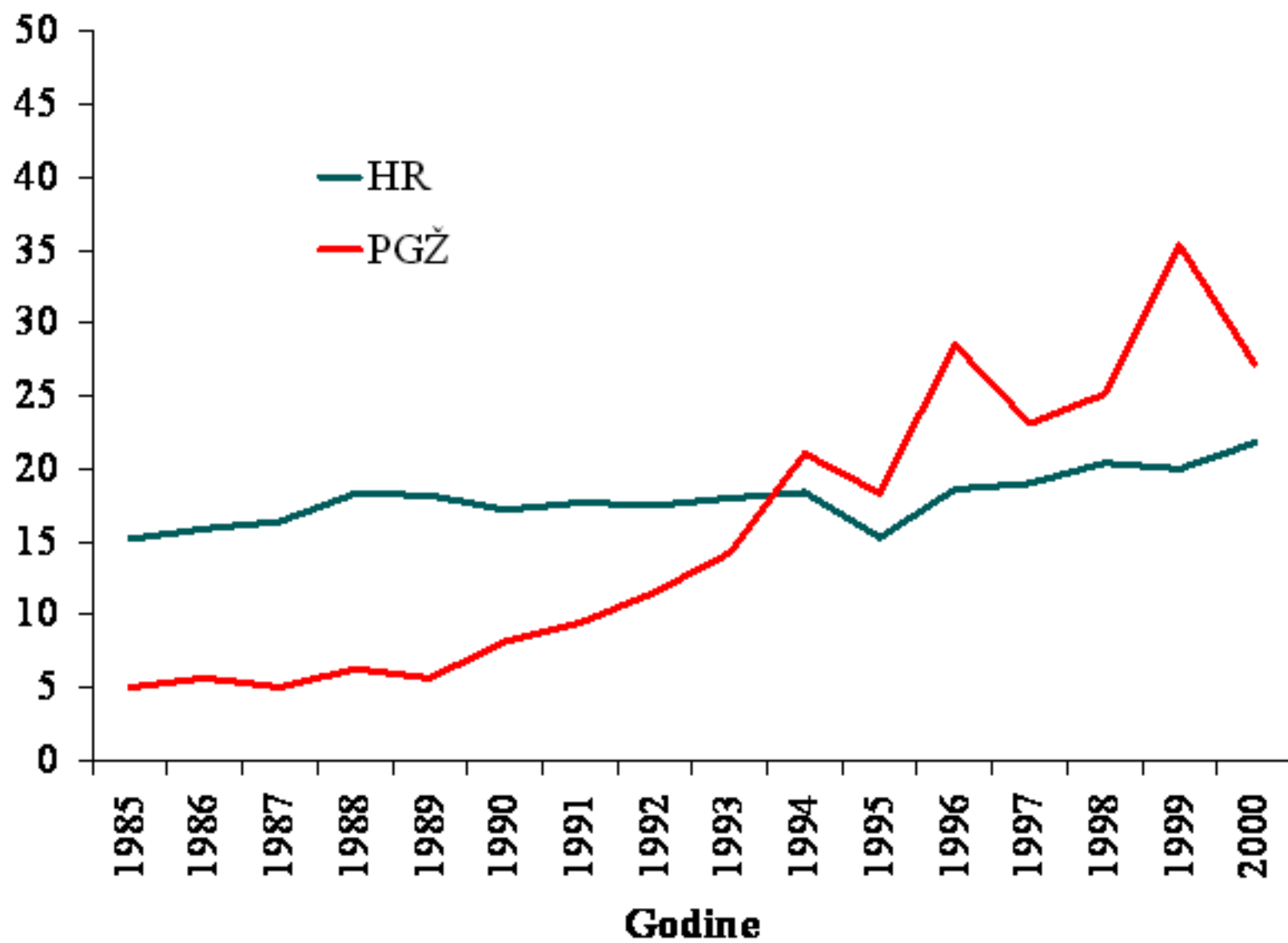


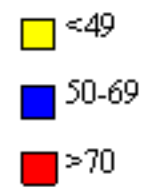
**Dobno standardizirana
incidencija/100.000 muškaraca**





Smrtnost/100.000 muškaraca

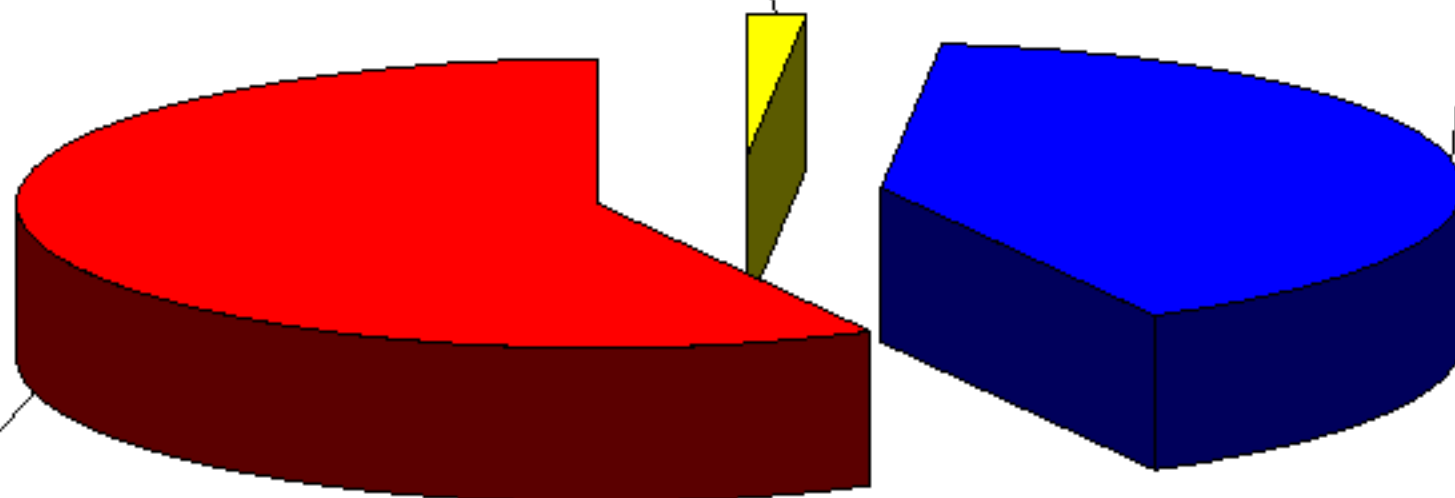




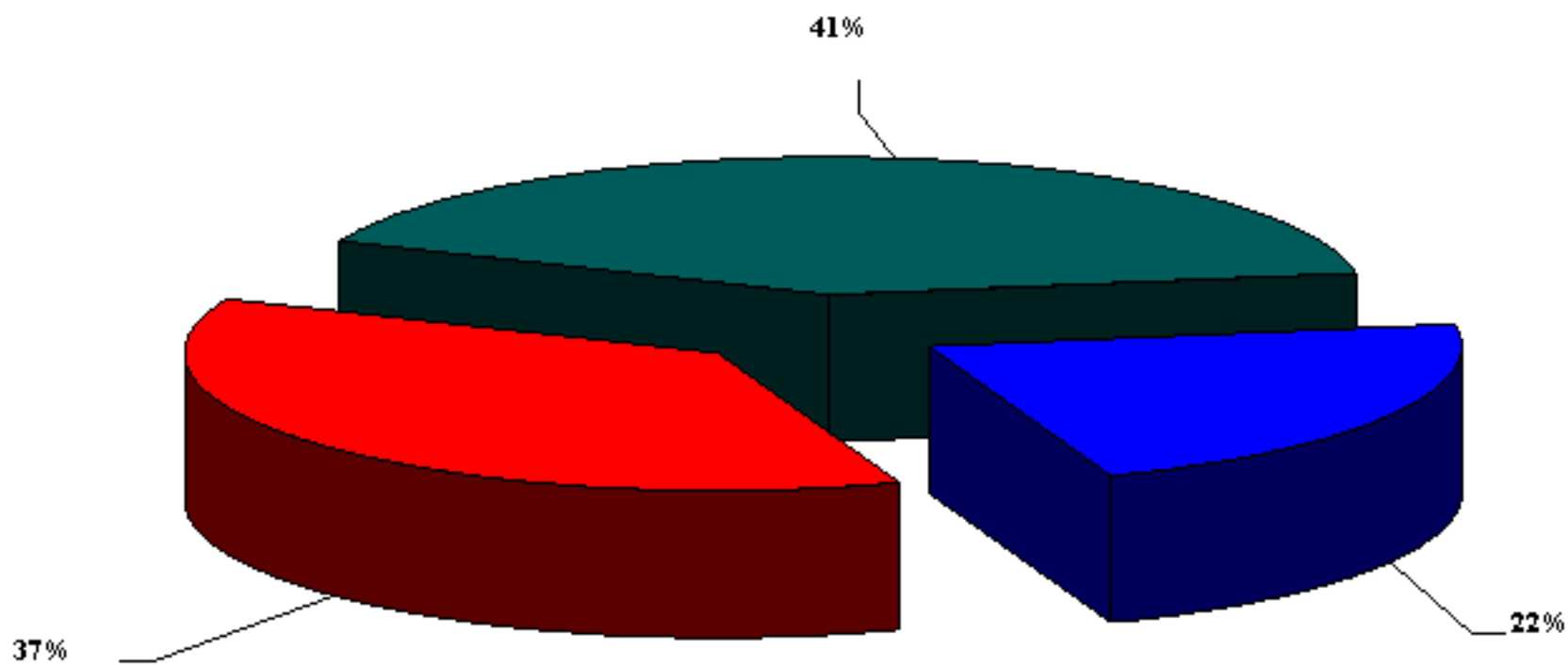
2%

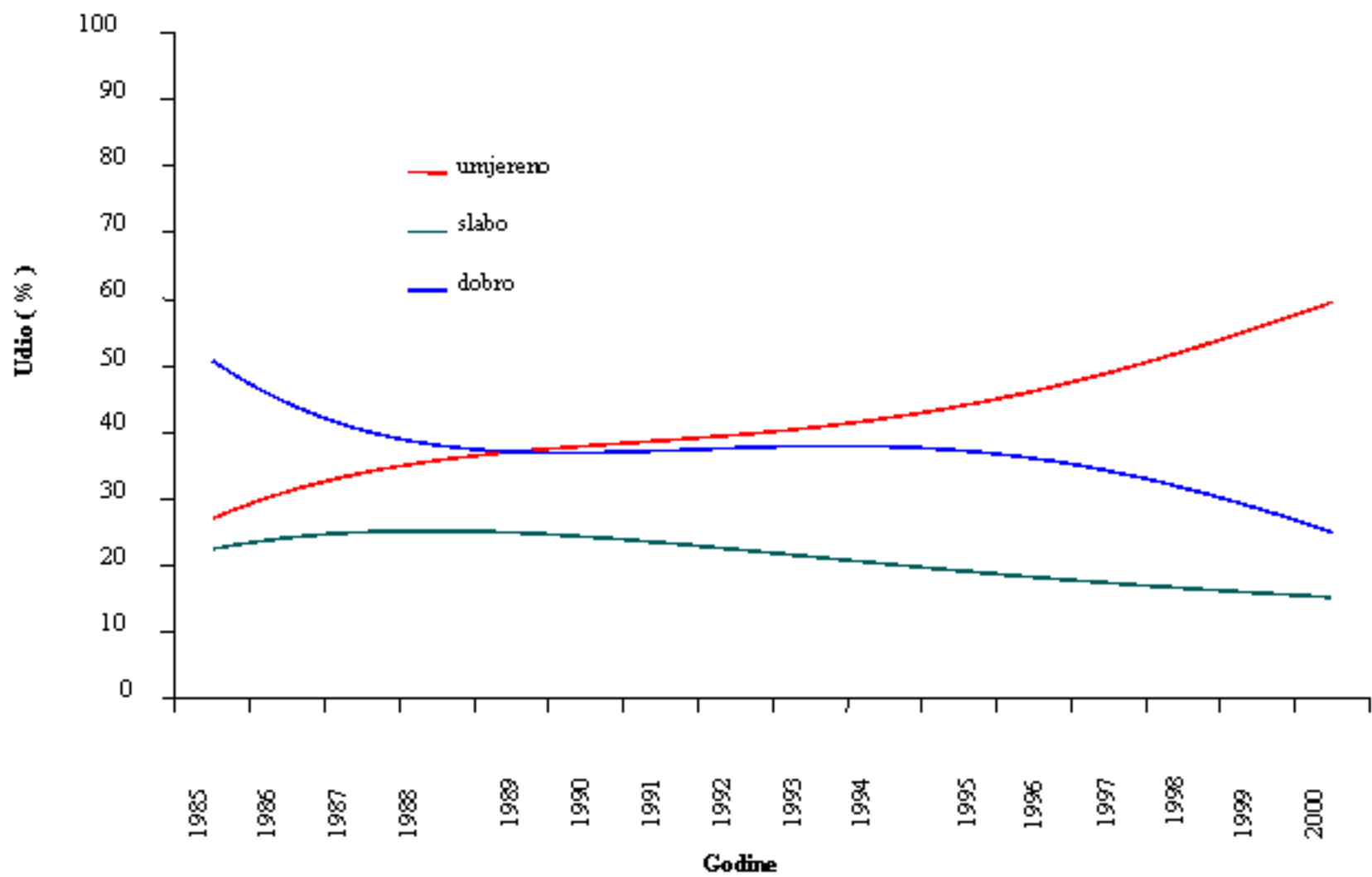
41%

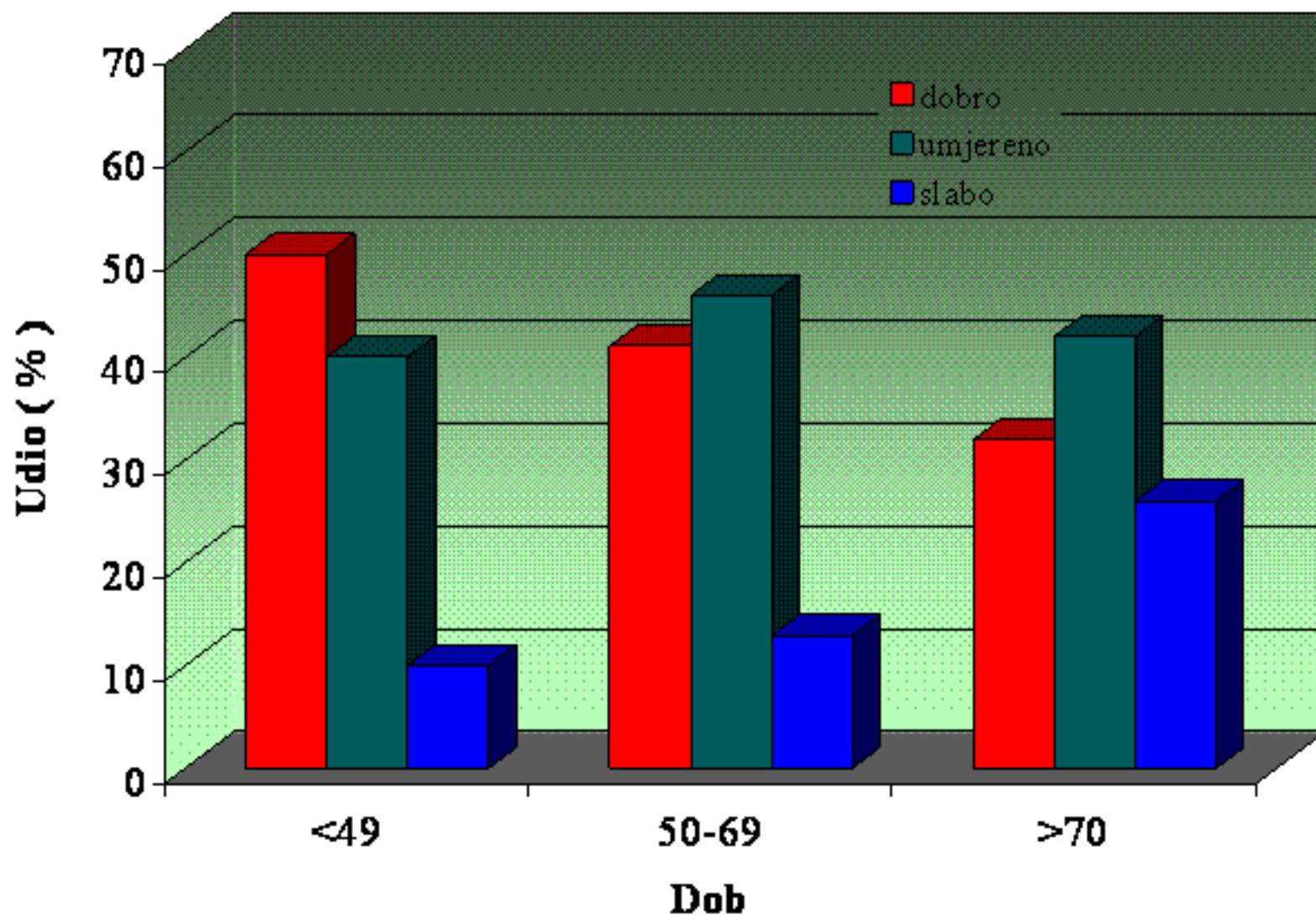
57%



- dobro
- umjerenno
- slabo

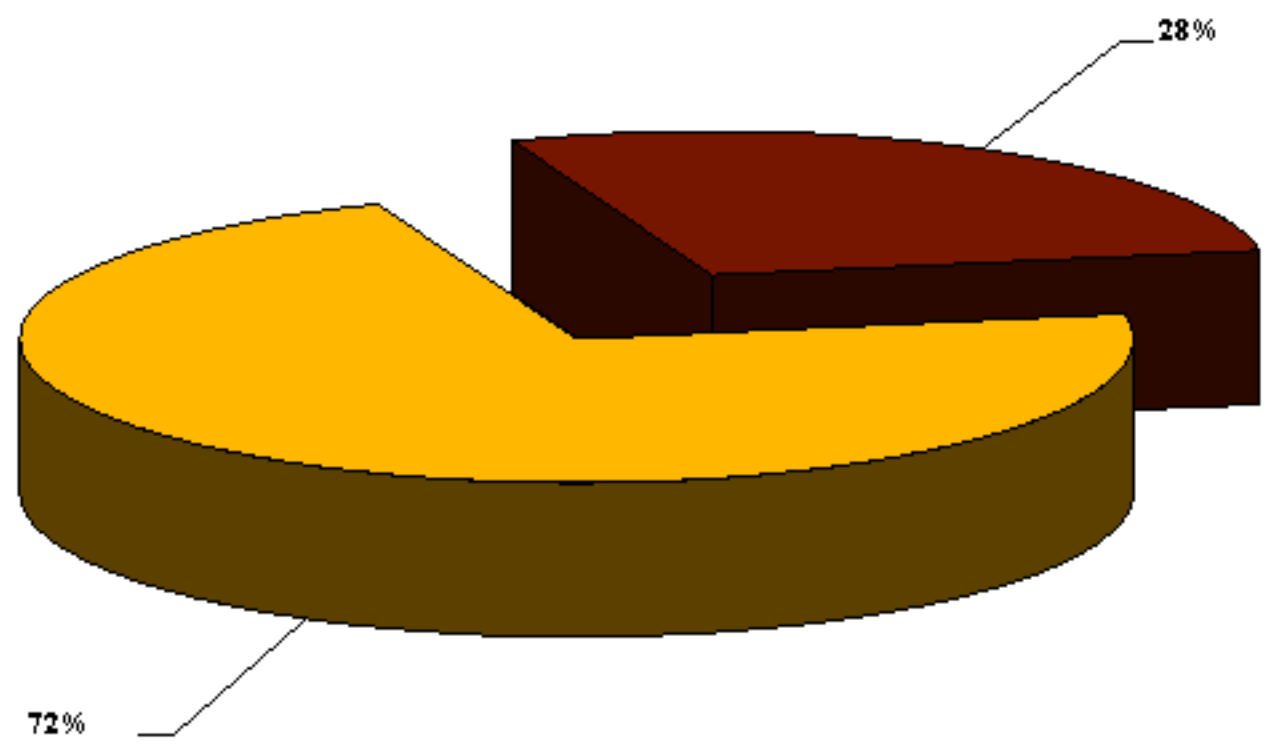






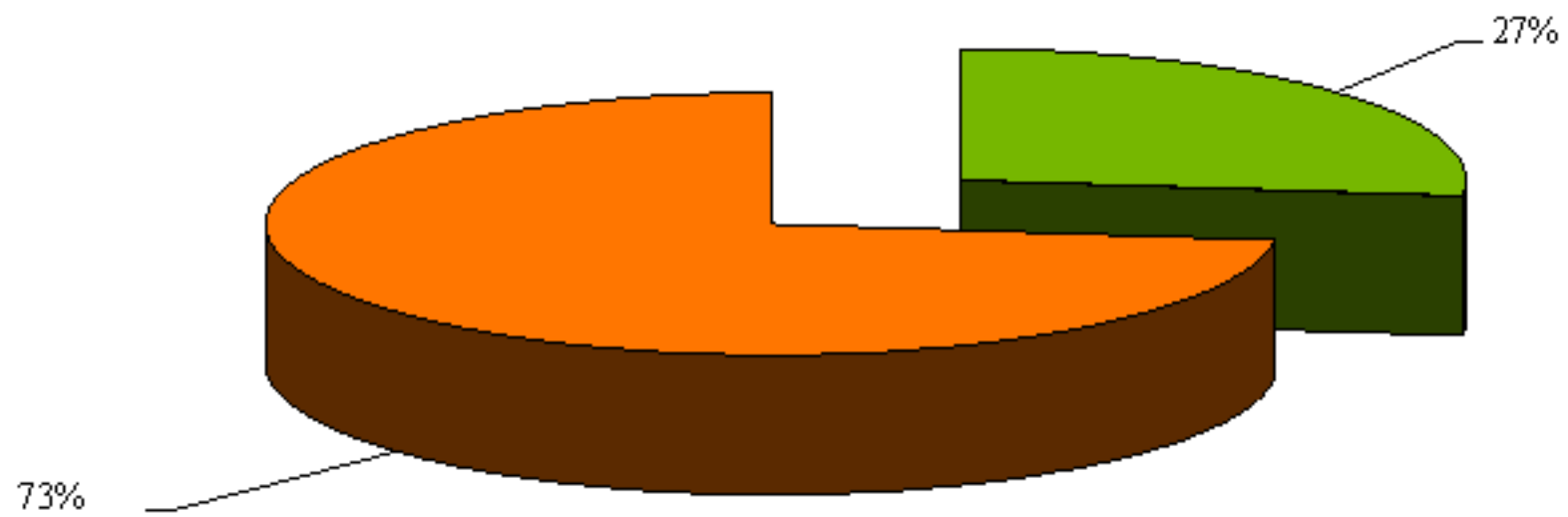
sa simptomima

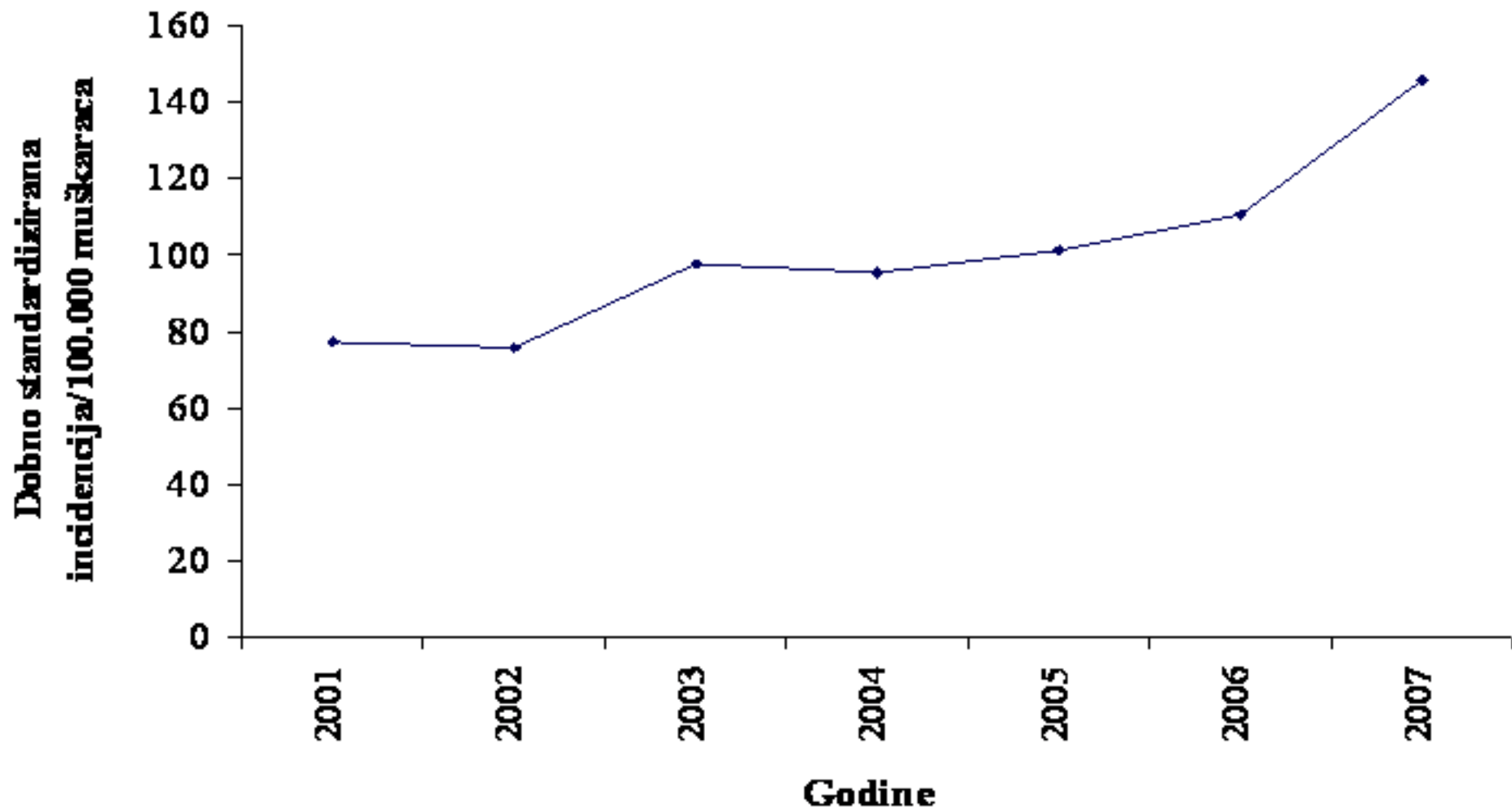
bez simptoma

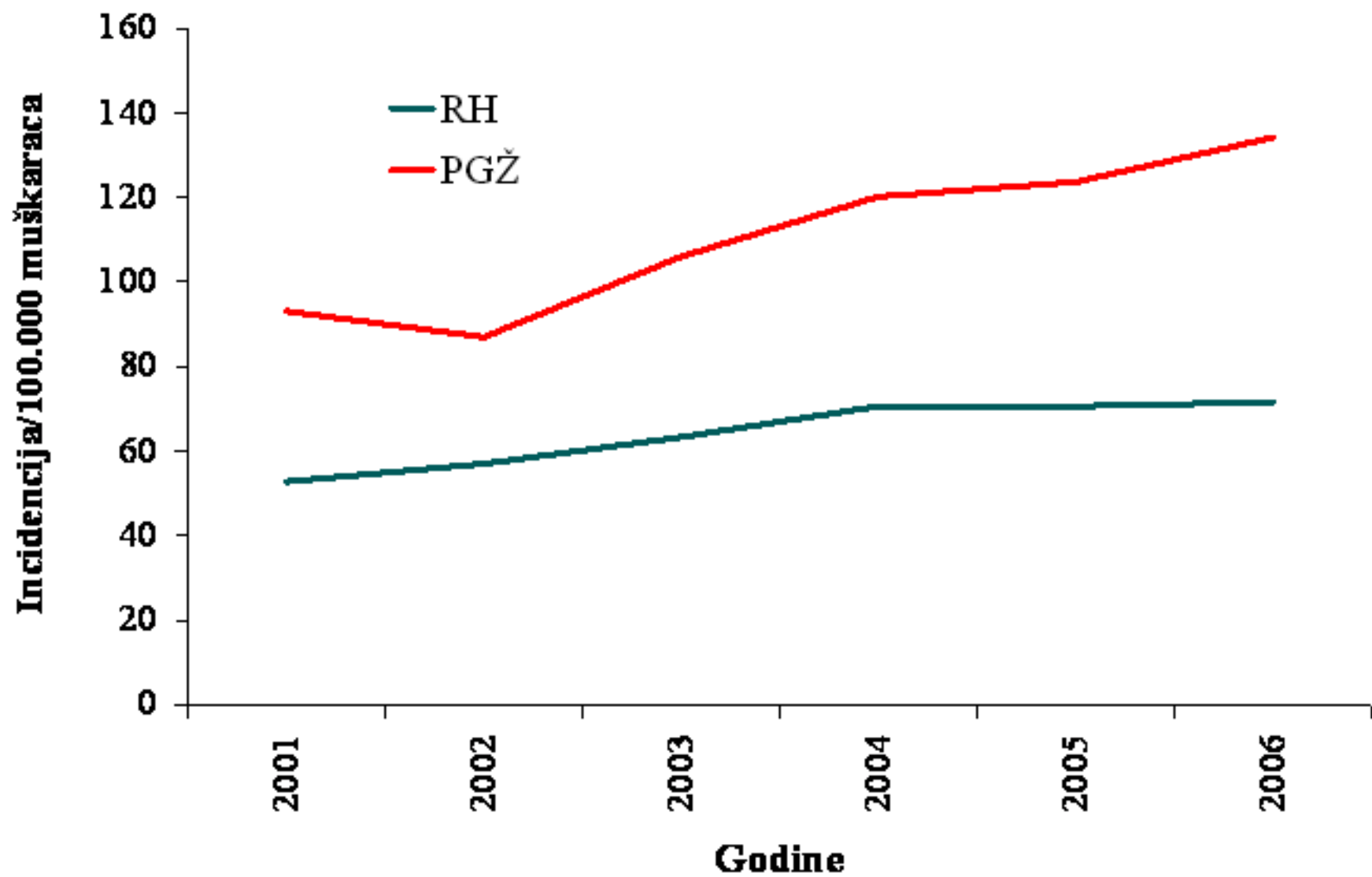


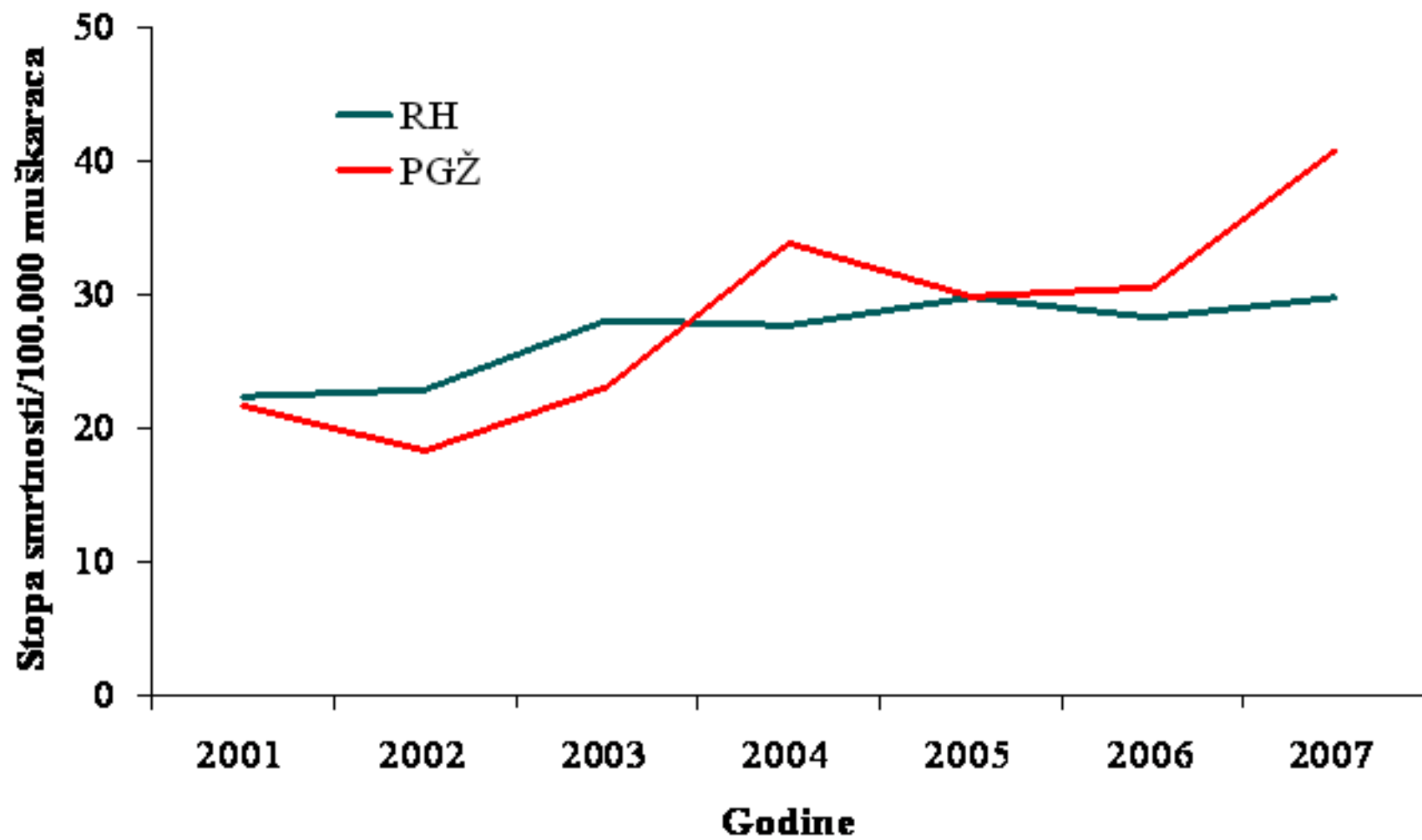
s metastazama

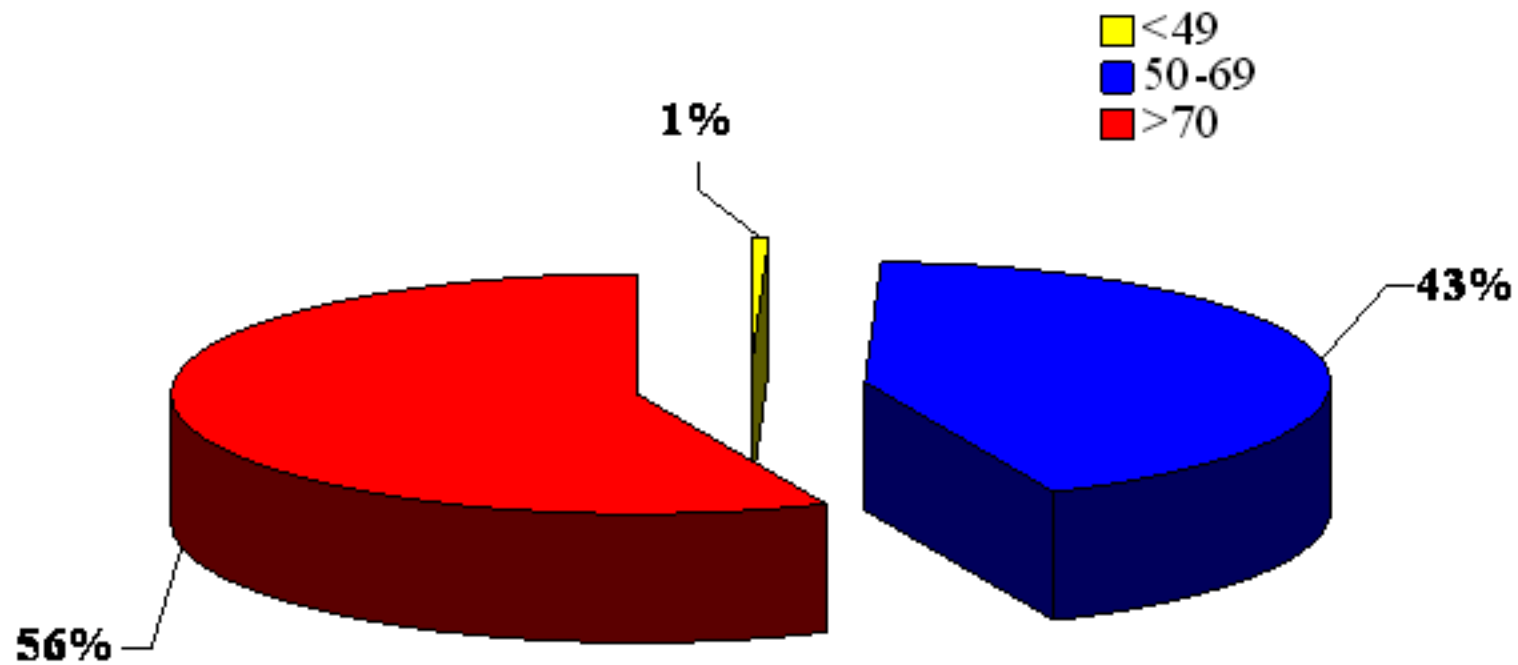
bez metastaza



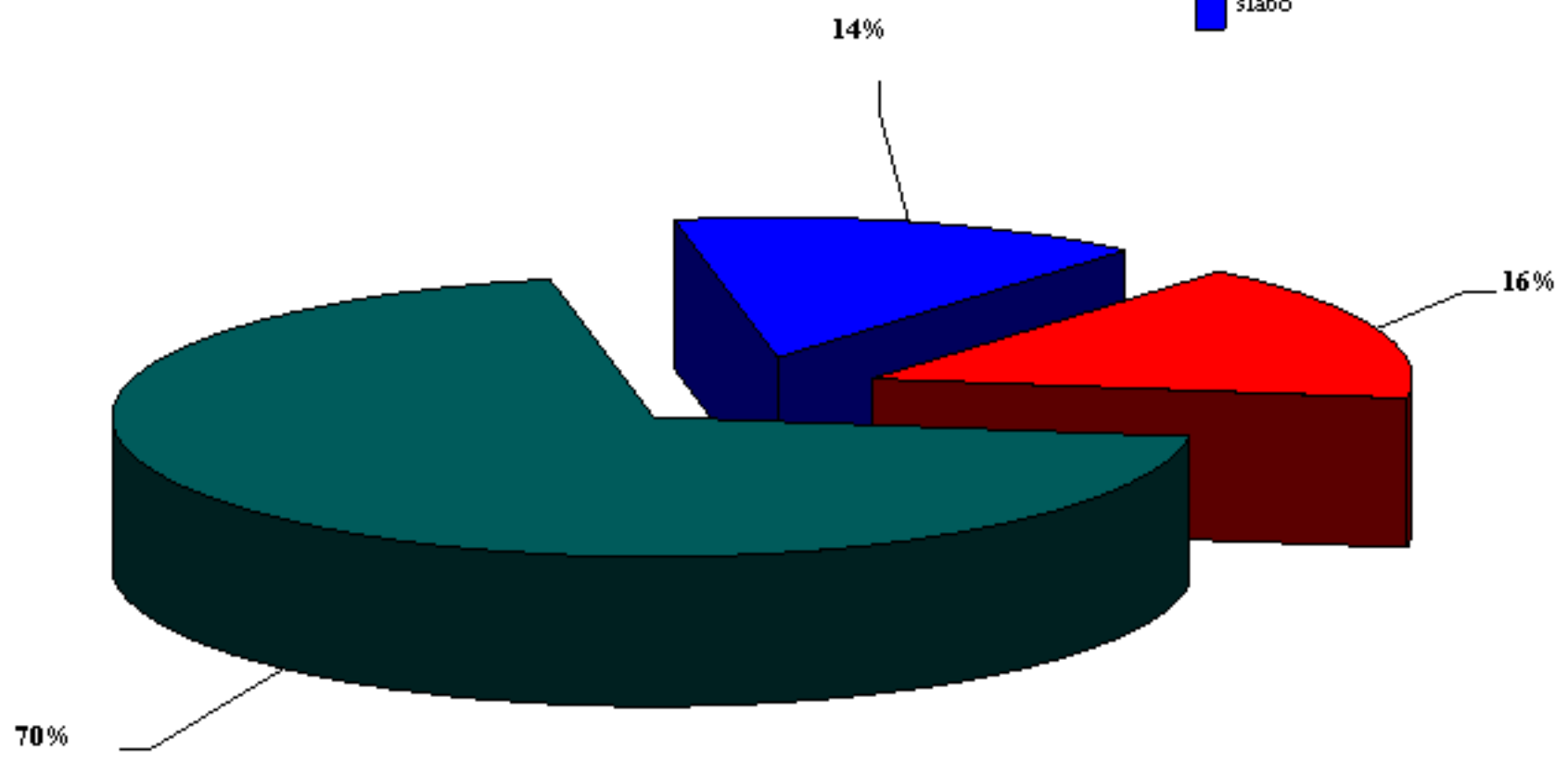


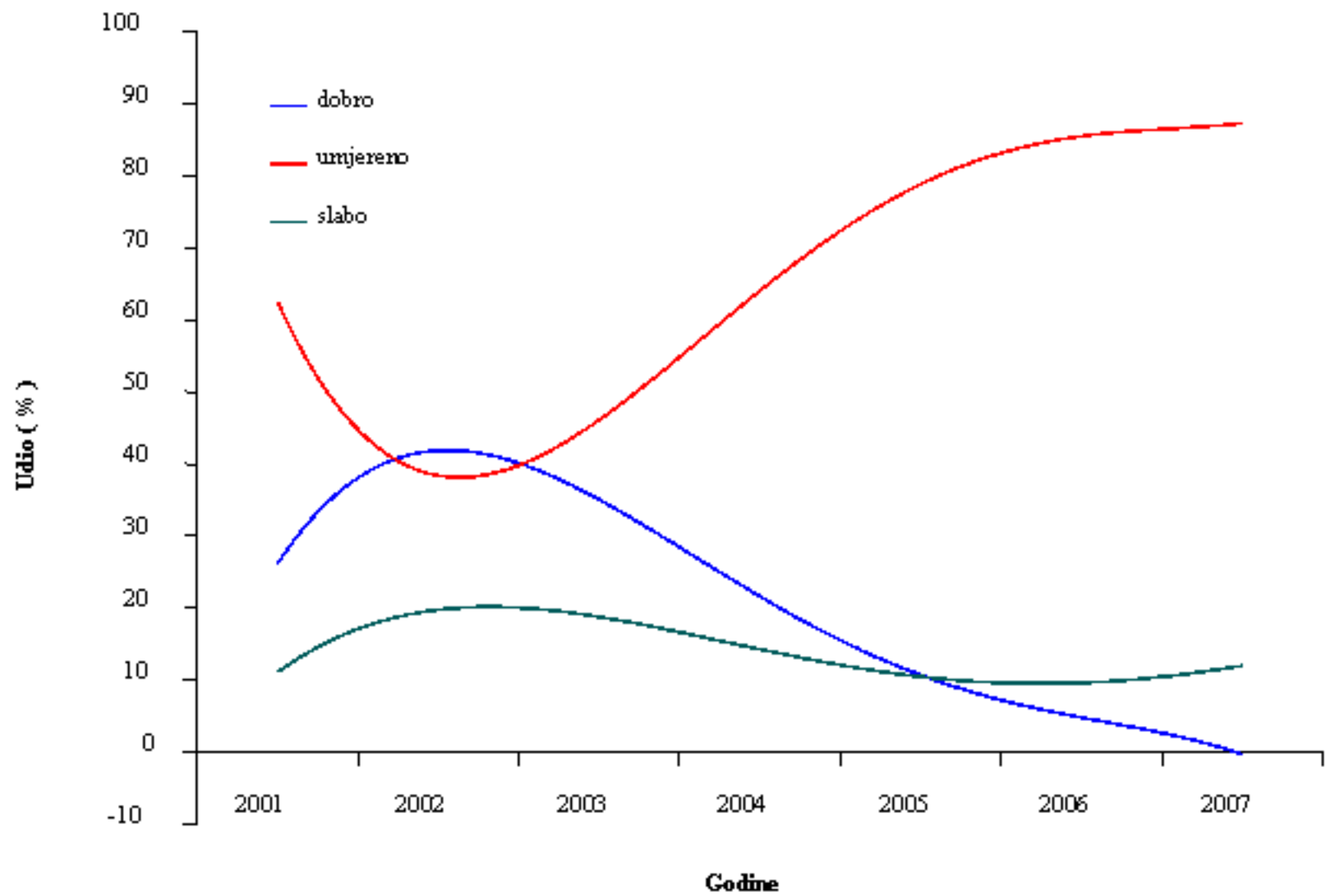


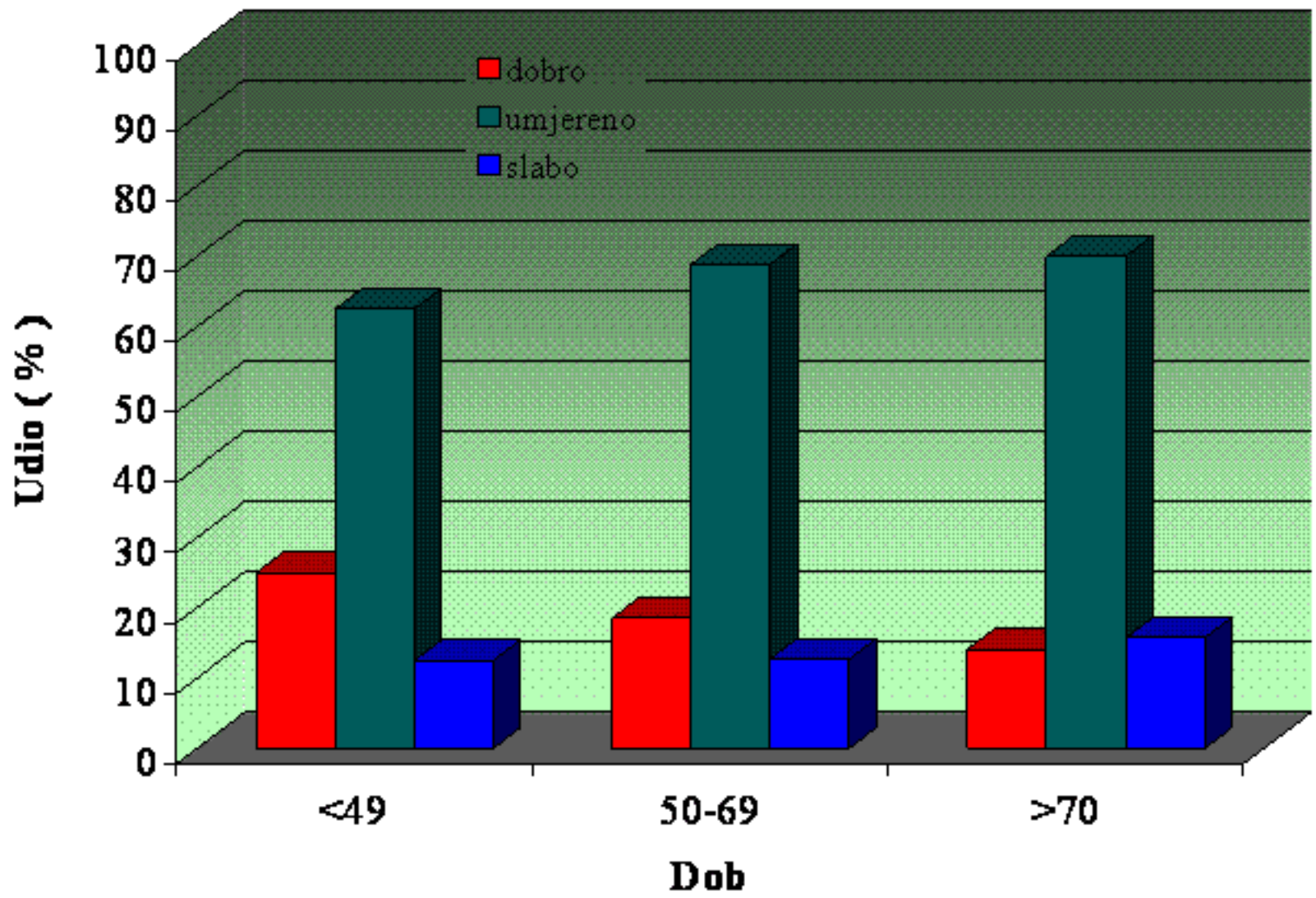




- dobro
- umjereno
- slabo

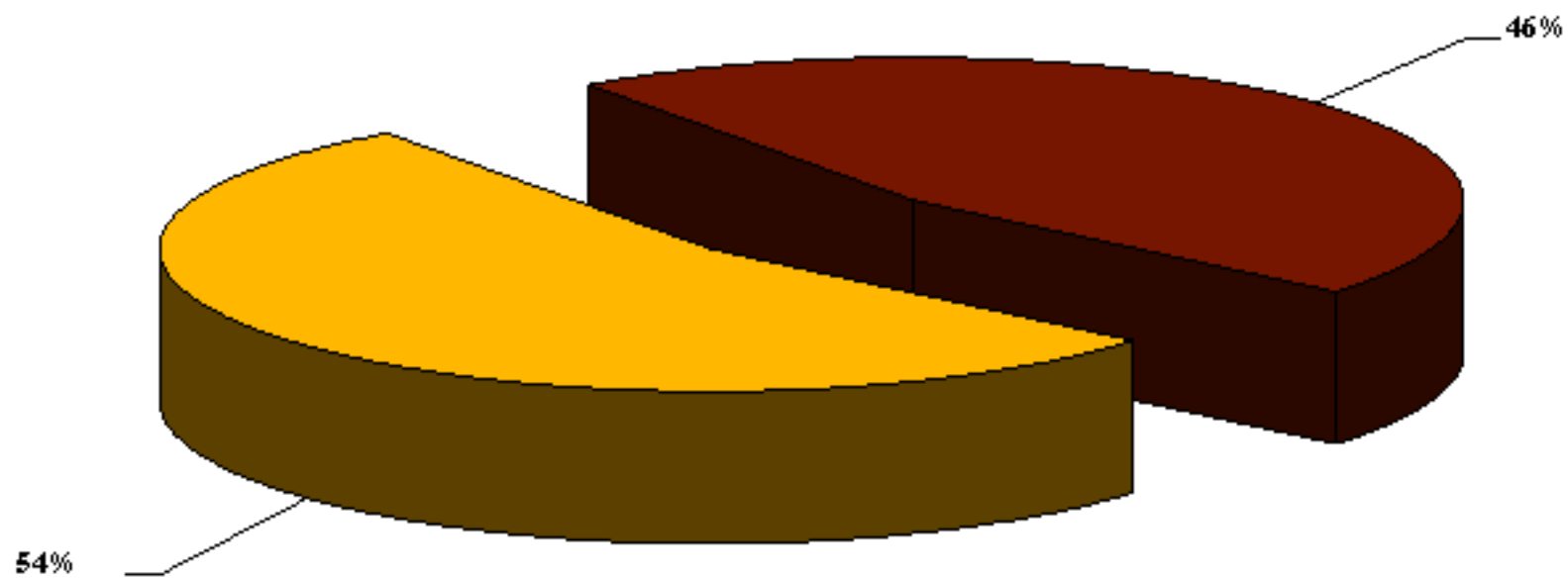






sa simptomima

bez simptoma



- s metastazama
- bez metastaza

