

# Epidemiologija i dijagnostika karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj

---

Čota, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:792538>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Čota**

**EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE**  
**U REPUBLICI HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentor: Dr. sc. Iris Jerončić Tomić**

**Split, rujan 2015.**

## SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Uvod.....</b>                         | <b>1</b>  |
| 1.1 Anatomija i fiziologija prostate.....   | 2         |
| 1.2 Epidemiologija raka prostate.....       | 3         |
| 1.3 Etiologija i čimbenici rizika.....      | 4         |
| 1.4 Patologija.....                         | 5         |
| 1.5 Klinička slika.....                     | 6         |
| 1.6 Dijagnoza.....                          | 7         |
| <b>2. Cilj istraživanja (hipoteza).....</b> | <b>12</b> |
| <b>3. Materijali i metode.....</b>          | <b>14</b> |
| <b>4. Rezultati.....</b>                    | <b>16</b> |
| <b>5. Rasprava.....</b>                     | <b>32</b> |
| <b>6. Zaključci.....</b>                    | <b>36</b> |
| <b>7. Popis citirane literature.....</b>    | <b>38</b> |
| <b>8. Sažetak.....</b>                      | <b>43</b> |
| <b>9. Summary.....</b>                      | <b>45</b> |
| <b>10. Životopis.....</b>                   | <b>47</b> |



## **1. UVOD**

## 1.1 Anatomija i fiziologija prostate

Kestenjača (prostata) je neparan mišićno žljezdani organ, jedna od pomoćnih žlijezda muškog spolnog sustava. Smještena je duboko u maloj zdjelici, iza spoja preponskih kostiju, a ispred završnog dijela debelog crijeva. Proksimalnim dijelom okružuje vrat mokraćnog mjehura, a distalnim prostatičnu uretru, u potpunosti je ekstraperitonealni organ. U odraslog muškarca je veličine kestena, volumena 20 do 30 ml. Prostata je akcesorna spolna žlijezda koja ima egzokrinu funkciju, a najvažnije je njezino sudjelovanje u stvaranju i izlučivanju sjemene tekućine. Oblika je obrnutoga stošca, pa na njoj razlikujemo bazu, vrh i četiri stjenke. Baza prostate nalazi se ispod mokraćnoga mjehura i okrenuta je prema gore, a vrh koji se nalazi na suprotnom kraju, leži na urogenitalnoj dijafragmi. Četiri stjenke jesu prednja, stražnja i dvije postranične. Prostata se sastoji od dvaju režnjeva, *lobus prostatae dexter et sinister* koje u medijalnoj crti na stražnjoj strani razdvaja okomita, plitka brazda. Srednji prostatični režanj se nalazi na mjestu gdje ulaze ejakulatorni vodovi, na gornjem dijelu stražnje strane. Izvana je obavijena tankom ali čvrstom ovojnicom, *capsula prostatica*. Oko kapsule nalazi se nešto rahlije vezivno tkivo koje pripada zdjelčnoj fasciji, između tih dviju ovojnica nalazi se prostatični venski splet. Prostatično tkivo, *parenchyma*, sastoji se od žljezdanog dijela, *ductuli prostatici*, i mišićnog dijela, *substantia muscularis* (1).

Žljezdano tkivo tvore brojni folikuli, koji se preko 12-20 izvodnih kanala izljevaju u prostatični dio mokraćne cijevi. Folikule okružuje fini kapilarni splet, a rahlo vezivno tkivo, mišićni dio žlijezde te izdanci prostatične ovojnice ih spajaju. Mišićno tkivo žlijezde sastoji se od glatkih mišićnih vlakana, koja su isprepletana s glatkim mišićjem mokraćnoga mjehura i ureteričnog sfinktera. Djelovanjem parasimpatikusa dolazi do kontrakcije mišićnih vlakana i na taj način se izbacuje 3-5 ml žljezdanog sekreta neposredno prije ejakulacije. Tekućina koju izlučuje rijetka je i mliječna, te čini otprilike petinu volumena ejakulata. *A. vesicalis inferior* i *a. rectalis media*, grane *a. iliaca internae*, daju *rr. prostatici* za prostatu. Venska krv ide u prostatični splet, *plexus venosus prostaticus*, koji okružuje strane i bazu prostate. Ulijeva se u unutarnju ilijačnu venu, ali komunicira sa spletom oko mokraćnog mjehura i s kralješničnim spletom. Limfa iz prostate ide u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove, *nodi lymphoidei iliaci interni* i *nodi lymphoidei sacrales* (2).

## 1.2 Epidemiologija raka prostate

Rak prostate je zbog svoje učestalosti postao javnozdravstveni problem širom svijeta, što vrijedi i za Republiku Hrvatsku. Brzi porast incidencije ove bolesti posljednjih godina objašnjava se djelomice i uvođenjem dijagnostičkih postupaka za rano otkrivanje (digitorektalni pregled, PSA test, transrektalna ultrasonografija i magnetna rezonancija). Važno je istaknuti da je učestao latentni oblik karcinoma prostate, pa se velik broj nedijagnosticiranih slučajeva nađe nakon smrti.

Karcinom prostate se sastoji od triju različitih komponenata:

- klinički karcinom prostate (simptomatski slučajevi u kojih je moguća klinička dijagnoza),
- okultni karcinom prostate (primarna lezija ostaje mala ili skrivena, ali se klinički manifestiraju presadnice),
- latentni karcinom prostate (klinički neprepoznatljiv znakovima i simptomima).

U populacijske registre za rak, kojima se prati incidencija bolesti, prijavljuju se sva tri entiteta (1).

U svijetu je prostata drugo najčešće sjelo karcinoma u muškaraca. U 2012. godini bilo je dijagnosticirano 1 112 000 slučajeva, a ukupan broj umrlih u svijetu, iste godine, bio je 308 000 (3).

Trenutno rizik od obolijevanja ima svaki šesti muškarac u Americi. Učestalost je u porastu posljednjih 10 do 15 godina u mnogim industrijski zemljama, a u velikom broju zemalja je prostata najčešće sjelo karcinoma (4).

Karcinom prostate je najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest u starijih (>70 godina) muškaraca u Europi. To je glavni javno zdravstveni problem, posebice u razvijenim zemljama s većim udjelom starijih muškaraca u općoj populaciji. Učestalost je najveća u sjevernoj i zapadnoj Europi (>200 po 100 000), dok stopa u južnoj i istočnoj Europi pokazuje kontinuiran rast (5). Razlike u incidenciji između pojedinih područja su sedmerostruke. Visoke stope u mnogim sjevernim i zapadnim zemljama najvećim dijelom odražavaju dijagnosticirane asimptomatske, latentne slučajeve karcinoma slučajno otkrivene PSA testom. Glavni interes istraživača je utvrditi do koje mjere rana dijagnoza i poboljšana terapija utječu na mortalitet, jer je on manje uvjetovan ranom dijagnozom asimptomatskih slučajeva. U većini europskih zemalja stope mortaliteta su rasle između 1960-ih i 1980-ih godina, dok 1990-ih godina one padaju. Tu je još prisutna razlika u

preživljenju između dijagnosticiranih u istočnoj Europi i onih u ostatku Europe. Sveukupno, tijekom posljednjeg desetljeća, postotak petogodišnjeg relativnog preživljenja za karcinom prostate povećao se s 73,4% u 1990. - 2001. do 83,4% u 2005. – 2007. (6). Prostata je 2002. godine bila drugo najčešće sjelo raka u Europi (u Švedskoj i Švicarskoj bila je već najčešće), a 2006. godine najčešće sjelo raka u muškaraca (1). Uz to je porasla incidencija raka prostate, pa se može očekivati da će porasti i ekonomski teret nastao zbog ove bolesti. Procjenjuje se da ekonomski troškovi nastali zbog karcinoma prostate u Europi prelaze 8, 34 milijarde €, s visokim udjelom troškova koji se javljaju u prvoj godini nakon dijagnoze. U europskim zemljama za koje su podaci dostupni (UK, Njemačka, Francuska, Italija) to je iznosilo 106,6 do 179,0 milijuna € za sve pacijente dijagnosticirane u 2006. godini (7).

### 1.3 Etiologija i čimbenici rizika

Još uvijek nije poznato što uzrokuje zloćudnu preobrazbu prostate, međutim postoje tri dobro utvrđena čimbenika rizika, a to su: dob, etničko podrijetlo i nasljeđe.

#### – DOB

Rak prostate rijedak je prije 45. godine, a izgledi za dobivanje naglo se povećavaju nakon 50. godine života. Tri četvrtine bolesnika je u dobi od 65 godina i više, dakle rizik se povećava s dobi (1).

#### – RASA I ETNIČKA PRIPADNOST

Rasa je također jedan od čimbenika rizika u nastanku raka prostate. U istočnoj Aziji stope incidencije su najniže u svijetu. U Afro-Amerikanaca u SAD-u postoji veća učestalost nastanka i smrtnosti od raka prostate. To se objašnjava većom koncentracijom testosterona u krvi, te većim afinitetom vezanja testosterona za androgeni receptor (8). Androgeni hormoni djeluju stimulirajuće na razvoj i rast epitelnih i glatko - mišićnih stanica prostate te tako mogu utjecati na pojavu karcinoma. Karcinom prostate se ne pojavljuje u eunuha ni u muškaraca koji su kastrirani prije puberteta, to su činjenice koje potvrđuju da androgeni mogu biti upleteni u nastanak raka prostate (1).

#### – NASLJEĐE

Epidemiološka istraživanja o povezanosti obiteljske povijesti s povećanim rizikom za razvoj raka prostate upozorila su na važnost genetičkih mehanizama u nastanku



bolesti. Ako jedan prvi rođak ima rak prostate, rizik kod te osobe je dvostruk, ukoliko su dva ili više rođaka iz prve linije oboljela, rizik se povećava čak 5 do 11 puta (9,10). Populacija oboljelih od oko 9% ima pravu nasljednu zloćudnu novotvorinu prostate. To se definira kao tri ili više oboljela rođaka ili barem dva koja su razvila ranu pojavu bolesti, tj prije dobi od 55 godina. Kod pacijenata s nasljednim karcinomom prostate početak bolesti je šest do sedam godina ranije nego kod spontanij slučajeva, ali se tijekom bolesti ne razlikuje znatno na druge načine (10). Rezultati proučavanja 45 000 skandinavskih parova blizanaca pokazali su da je podudarnost za karcinom prostate u jednojajčanih blizanaca veća nego za karcinome dojke ili debelog crijeva (11).

Istraživanja pokazuju da je prehrana bogata mastima, životinjskim mesom i mliječnim proizvodima također važan čimbenik rizika za nastanak bolesti. Namirnice koje se probavljaju normalnom crijevnom mikroflorom (grah, soja, leća, sjemenke lana, šparoga) pri čemu nastaju slabi estrogene mogu djelovati zaštitno. Vitamin A, koji je prisutan u biljkama, smanjuje rizik nastanka raka. Isto tako neki vitamini i elementi u tragovima (selen, magnezij, cink) koji sudjeluju u antioksidativnim reakcijama preveniraju oštećenje stanica i tako djeluju zaštitno. Vitamin E nalazi se u lješnjacima, sjemenkama, povrću, ribljem ulju te žitaricama. Vitamin C se nalazi u limunu, kupusu, kelju, jagodi, kiviju, te beta – karoten - prethodnik vitamina A (retinola) kojeg nalazimo u jetri, jajima, mlijeku, maslacu, mrkvi, rajčici.

#### **1.4 Patologija**

Patohistološki, najčešći oblik je adenokarcinom (95%), u rijetkim slučajevima je to zloćudna novotvorina urotela, rabdomiosarkom ili leiomiosarkom. Adenokarcinom prostate nastaje u prostatičkim acinusima, dok je na sreću vrlo rijedak karcinom prostate koji nastaje iz prostatičkih duktusa zbog vrlo loše prognoze. Rak se uglavnom razvija u perifernim dijelovima prostate i često je multifokalan (12).

Zloćudna preobrazba je postupna, te joj prethodi prostatična intraepitelna neoplazija (PIN). Ona je građena od benignih acinusa i duktusa prostate, koji su obloženi citološki atipičnim stanicama. PIN se klasificira u dvije kategorije, PIN niskog gradusa i PIN visokog gradusa. Ova podjela ima veliku kliničku važnost, jer je PIN visokog gradusa u velikom

postotku (80%) udružen s invazivnim rakom prostate, dok je kod PIN –a niskog gradusa rizik pojave zloćudne novotvorine malen. Važno je znati da je PIN reverzibilna promjena. Stupanj zloćudnosti raka prostate određuje se prema Gleasonovu sustavu. Patolog procjenjuje dvije najčešće histološke slike i s obzirom na zloćudnost gradira ih od 1 do 5. Pošto se procijene dvije najčešće histološke slike, određuje se i njihov zbroj (Gleasonov zbroj od 2 do 10). Prvi broj u nalazu odnosi se na najčešću histološku sliku. Tako rak prostate Gleasonova zbroja 4+2 ima lošiju prognozu nego rak prostate zbroja 2+4, jer u prvom je slučaju najzastupljenija histološka slika gradusa 4 (13).

TNM klasifikacija se koristi za procjenu proširenosti bolesti, tj za razvrstavanje tumora u različite kliničke stadije. Ova klasifikacija temelji se na kombinaciji tri kriterija: veličina i opseg primarnog tumora (T), zahvaćenost limfnih čvorova rakom (N), te prisutnost ili odsutnost presadnica ili metastaza raka u udaljene organe (M ) (14).

### **1.5 Klinička slika**

U ranim fazama rak prostate često ne izaziva nikakve simptome tijekom mnogo godina. Najčešće, tek kad bolest uznapređuje rastom u okolinu, stvaranjem presadnica u kostima i limfnim čvorovima javljaju se prvi simptomi. Zloćudna novotvorina može stvarati pritisak na mokraćnu cijev, kao rezultat toga nastaje opstruktivni poremećaj mokrenja. Može doći do potpune blokade protoka mokraće. Pojava makrohaturije nije neuobičajena, a ukoliko zloćudna novotvorina infiltrira u sjemene mjehuriće dolazi do nastanka hematospermije. U kasnijim fazama rak se može širiti lokalno u okolno tkivo ili limfne čvorove u blizini i metastazirati u druge dijelove tijela. Simptomi proširene bolesti uključuju umor, slabost, mršavljenje i bolove u kostima. Otekline donjih udova znak su lokalno uznapredovale bolesti, a nastaju zbog zastoja u limfatičnom sustavu, tj. zbog pritiska limfnih čvorova na ilijačne krvne žile (13).

## 1.6 Dijagnoza

Metode ranog otkrivanja karcinoma prostate su:

- digitorektalni pregled,
- mjerenje serumske vrijednosti PSA,
- TRUS (transrektalna ultrasonografija),
- biopsija prostate.

Na temelju nalaza digitorektalnog pregleda i razine prostata-specifičnog antigena postavljamo sumnju na rak prostate. Standardna metoda za postavljanje dijagnoze karcinoma prostate je biopsija žlijezde pod kontrolom ultrazvuka (TRUS biopsija) (15).

### Digitorektalni pregled

U većini slučajeva zloćudna novotvorina je smještena u perifernoj zoni prostate, što omogućuje detekciju tvorbe digitorektalnim pregledom, ukoliko je volumen tumorske mase  $\geq 0,2$  mL (16). Suspektan nalaz digirorektalnog pregleda i/ili povišena razina PSA predstavljaju apsolutnu indicaciju za biopsiju prostate (17). Suspektan digitorektalni pregled u bolesnika s razinom PSA  $< 2$  ng / ml ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 5-30% (18). U 18% bolesnika karcinom prostate otkriva se samo na temelju nalaza digitorektalnog pregleda, bez obzira na vrijednost PSA (19).

### PSA

Mjerenje PSA je uvelike unaprijedilo screening karcinoma prostate. Iako je on na početku bio predstavljen kao tumorski marker za detekciju ponovne pojave bolesti ili napredovanja usprkos terapiji, devedesetih godina postao je nezamjenjiva screening metoda za karcinom prostate. Mjerenje PSA dovelo je do značajnog porasta incidencije raka prostate. Kako je većina novodijagnosticiranih karcinoma bila lokalizirana, porastao je broj radikalnih prostatektomija i terapija zračenjem. Ovim agresivnim tretmanom nastoji se karcinom izliječiti u ranom stadiju (20,21). PSA je glikoprotein koji proizvode epitelne stanice acinusa i kanalića prostate, odakle dopijeva u sjemenu tekućinu. U serumu zdravih muškaraca razina PSA je vrlo niska u fiziološkim uvjetima. Kod muškaraca koji imaju karcinom prostate dolazi

do porasta proizvodnje PSA, a kako je barijera između lumena žljezdanog tkiva i kapilara oštećena on se oslobađa u krv. Studije su pokazale da porast PSA može prethoditi klinički prepoznatom karcinomu 5 do 10 godina, no isto tako bitno je znati da je njegova razina povišena u nekoliko benignih stanja kao što su benigna hiperplazija prostate i prostatitis (22,23). Značajniji porast PSA uvijek je pokazatelj traume ili bolesti prostate. PSA se u serumu može naći u nekoliko različitih molekularnih oblika. Od 70 do 90% PSA u cirkulaciji vezano je na inhibitore proteinaza ( $\alpha$ 1 antikimotripsin i  $\alpha$ 2 makroglobulin) u makromolekularni kompleks, nazivamo ga kompleksiranim PSA (cPSA). Manji dio (10 do 30%) je slobodan (fPSA), inaktivni oblik enzima koji ne tvori kompleks s inhibitorima proteinaza. Inaktivacija se odvija u acinusima i rezultat je proteolitičkog cijepanja veza unutar molekule PSA. Slobodni tj. enzimski inaktivni PSA sastoji se od nekoliko različitih molekularnih oblika: bPSA (28%), iPSA (39%) i proPSA (33%), koji su podrijetlom iz različitih regija prostate. Poznato je da se benigna hiperplazija prostate i karcinom prostate uglavnom razvijaju u različitim regijama žlijezde, stoga se postavlja pitanje nisu li možda različiti molekularni oblici koje nalazimo u serumu indikatori različitih patoloških zbivanja. PSA nastaje u sekretornim stanicama acinusnog epitela kao inaktivni propeptid (244 aminokiselina) i kao takav izlučuje u lumen kanalića, gdje se od pro-peptidnog lanca odcjepljuje oligopeptid duljine 7 aminokiselinskih ostataka. Nakon proteolitičke hidrolize pro-PSA molekule nastaje enzimski aktivan, zreli PSA (237 aminokiselina). U tkivu žlijezde zahvaćene karcinomom nalazimo izrazito bujanje sekrecijskih aktivnih stanica, destrukciju bazalne membrane i normalne mikroarhitekture prostatične žlijezde. Posljedica je toga stvaranje većih količina PSA (u pro-PSA obliku), koji zbog spomenutih promjena mikroarhitekture žlijezde izbjegava susret s proteolitičkim enzimima odgovornima za njegovo cijepanje, te u pro-peptidnom obliku dopijeva u sistemsku cirkulaciju. Onaj udio PSA koji bi se u zdravoj prostati, u normalnim uvjetima inaktivirao, izbjegava proteolitičku inaktivaciju i dopijeva u cirkulaciju u enzimski aktivnom obliku koji trenutačno biva kompleksiran s inhibitorima proteinaza (cPSA). S druge strane, u benignoj hiperplaziji prostate (BHP) u kojoj dolazi do hiperplazije stanica unutarnje prijelazne zone žlijezde, nalazi se apsolutni porast koncentracije iPSA i bPSA u serumu, odnosno njihov povećani udio u frakciji slobodnog PSA. Riječ je o porastu broja funkcionalno sposobnih stanica žlijezde, koji uz očuvane strukturne značajke, intaktnu mikroarhitekturu i bazalnu membranu izlučuju više PSA. Uz to očuvan mehanizam proteolitičke razgradnje pro-PSA u PSA, i proteolitičke inaktivacije enzimski aktivnog PSA u inaktivan PSA u potpunosti je u skladu s nalazom povišene koncentracije fPSA u bolesnika s BHP. Iz navedenih razloga u cirkulaciji bolesnika sa

karcinomom prostate očekujemo nalaz povišene koncentracije pro-PSA i kompleksiranog (cPSA), dok se u bolesnika s BHP može očekivati porast koncentracije slobodnog (fPSA). Drugim riječima, omjer fPSA / ukupni PSA niži je u bolesnika s karcinomom prostate, u usporedbi s bolesnicima s BHP i zdravim muškarcima. Taj fenomen iskorišten je za diskriminaciju bolesnika s karcinomom prostate i benignom hiperplazijom prostate (1). PSA ima poluživot od 2,2 dana (24), a njegova razina povišena u različitim benignim stanjima ima varijabilno vrijeme oporavka pa PSA testiranje treba odgoditi u skladu s time (25). Digitorektalni pregled ima minimalan utjecaj na razine PSA, što dovodi do prolaznih povišenja od samo 0,26 do 0,4 ng/mL a može se mjeriti odmah nakon DRP (26,27). Ejakulacija može povećati razinu PSA do 0,8 ng/mL ali njegova razina se vraća u normalnu u roku od 48 sati (28,29). Obično nije potrebno tražiti od pacijenta da se suzdrži od seksualne aktivnosti prije mjerenja. Ako su vrijednosti PSA dovoljno visoke da potencijalno mogu potaknuti na intervenciju (tj. biopsiju), a u neposrednoj su blizini granične vrijednosti, potrebno je ponoviti mjerenje nakon što se čovjek suzdrži od ejakulacije 48 sati. Bakterijski prostatitis može povećati razinu PSA, ali ona se vraća na početnu vrijednost šest do osam tjedana nakon što se simptomi povuku (30). Biopsija prostate može povisiti vrijednost PSA za oko 7,9 ng/mL u roku od 4 do 24 sata nakon postupka. Razine ostaju visoke dva do četiri tjedna. Slično tome, transuretralna resekcija može povisiti vrijednost PSA za oko 5,9 ng/ml, a vrijednosti ostaju visoke približno tri tjedna (25). Uz graničnu vrijednost PSA od 4 µg/L osjetljivost je tog testa 70%, a specifičnost 75%. Uz primjenu više granične vrijednosti, smanjuje se udio lažno pozitivnih rezultata, na štetu osjetljivosti. Tako je pri graničnoj vrijednosti od 10 µg/L, prosječna osjetljivost testa, prema nekim većim istraživanjima, oko 40-50%, dok je maksimalna specifičnost čak 96%. Osnovni razlog niske osjetljivosti i specifičnosti jest činjenica da povišene koncentracije PSA nalazimo u bolesnika s dobroćudnom hiperplazijom prostate te u prostatitisu. Prema nekim podacima, čak 30% bolesnika s histološki dokazanom hiperplazijom prostate ima koncentraciju PSA veću od 4 µg/L, dok njih 5% ima koncentraciju PSA čak veću od 10 µg/l. Zbog nedostatne dijagnostičke točnosti PSA predloženo je mnogo izvedenica PSA koje mogu služiti kao dodatna pomoć u osoba s koncentracijom PSA od 4 do 10 µg/l, u tzv. sivoj zoni. Dobro prilagođene granične vrijednosti uzimaju u obzir porast učestalosti BPH s dobi. Tako je za stariju životnu dob granična vrijednost testa viša, što podrazumijeva nižu osjetljivost. No dobit je od dobro prilagođenih graničnih vrijednosti upitna, jer je, prema nekim podacima, stopa detekcije karcinoma veća uz tradicionalno prihvaćenu graničnu vrijednost PSA 4 µg/L. Kako je brzina porasta koncentracije PSA u cirkulaciji najveća u osoba s metastatskim karcinomom prostate,

nešto manja u onih s lokaliziranom zloćudnom novotvorinom, još manja u osoba s BPH te najmanja u zdravih muškaraca, moguće je pratiti brzinu porasta PSA i na temelju tog podatka pokušati procijeniti rizik prisutnosti zloćudne novotvorine u pojedine osobe. Prema nekim stručnjacima, brzina porasta koncentracije PSA  $\geq 0,60 \mu\text{g/l}$  godišnje povezuje se s povišenim rizikom za karcinom prostate i govorila bi u prilog biopsiji u zdravih muškaraca. Brzina udvostručenja koncentracije PSA sljedeći je pokušaj povećanja dijagnostičke točnosti PSA kao tumorskog biljega. Poznato je da u osoba s agresivnim karcinomom prostate dolazi do udvostručenja koncentracije PSA unutar dvije godine. Molekularni oblici PSA najrašireniji su od svih izvedenicu u kliničkoj praksi. U bolesnika sa rakom prostate omjer fPSA / ukupni PSA je snižen. To osobito pomaže u bolesnika s koncentracijom PSA 4-10  $\mu\text{g/l}$ , jer se pokazalo da se na taj način smanjuje broj nepotrebnih biopsija (1). Kao nezavisne varijable, PSA je bolji prediktor karcinoma prostate nego DRE ili transrektalni ultrazvuk (Trus) (31).

#### Transrektalna ultrasonografija (TRUS)

Za slikovni prikaz prostate najčešće se primjenjuje metoda transrektalnog ultrazvuka (TRUS). Njom se vizualizira samo 60% histološki dokazanih karcinoma prostate, a u 70% dijagnosticiranih karcinoma nađe se hipoehogena lezija. Hipoehogena lezija se nađe i kod drugih patoloških stanja uzlijezdi, kao što je krvarenje ili infarkt prostate (32). Zbog gore navedenih razloga TRUS ne spada u prvu liniju dijagnostike raka prostate, već je njegov najveći značaj u vođenju i određivanju mjesta uzimanja uzorka iz žlijezde (15).

#### Biopsija prostate

Indikacija za biopsiju prostate su povišena vrijednost PSA ( $>4 \text{ ng/mL}$ ) ili pozitivan digitorektalni pregled.

Ukoliko je pri prvom mjerenju koncentracija PSA povišena, mjerenje bi trebalo ponoviti u istim uvjetima nakon nekoliko tjedana. To podrazumijeva izostanak masaže žlijezde, kateterizacije, cistoskopije, urinarne infekcije, te ejakulacije koji bi mogle dovesti do lažno pozitivnog rezultata (33). Najučestalija metoda biopsije je transrektalna pod kontrolom ultrazvuka. Iako se preferira transrektalna biopsija, i biopsija perinealnim putem ima svoju

primjenu, primjerice u slučaju amputiranog rektuma. Obje metode su podjednako uspješne (34).

Tehnika biopsije sastoji se od uzimanja uzoraka tkiva iglom. Prethodno je potrebno aplicirati lokalnu anesteziju. Metoda izbora je periprostatični blok vođen TRUS-om, a intrarektalna instilacija anestetika manje je učinkovita (35). Broj cilindara koji se uzima na prvoj biopsiji nije strogo definiran, i ovisi o individualnim karakteristikama pacijenta. Potrebno je uzeti ne manje od 10 i najviše 18 cilindara. Više od 12 uzetih cilindara ne doprinosi boljim rezultatima otkrivanja karcinoma prostate, pa se taj broj smatra optimalnim (36).

Najčešća lokalizacija zloćudne novotvorine je periferna zona žlijezde, i to apikalno i bazalno područje. Zbog toga razloga su apikalni i bazalni dio periferne zone preporučena mjesta uzimanja uzorka u prvoj biopsiji (37). Nakon označavanja ukupnog broja uzetih cilindara kao i njihove dužine, cilindri se spremaju u zasebne kasete i upućuju u patološki laboratorij.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Ciljevi ovog rada su:

1. Prikazati javnozdravstveni problem karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj u razdoblju 1998. – 2013. godine.
2. Prikazati ukupan broj umrlih i udio u ukupnoj smrtnosti karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2000. – 2013. godine.
3. Prikazati javnozdravstveni problem karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 2000. – 2011. godine.
4. Prikazati ukupan broj umrlih i incidenciju karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 2000. – 2011. godine.
5. Prikazati incidenciju karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u odnosu na Republiku Hrvatsku razdoblju 2000. – 2011. godine.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Prilikom izrade ovog rada korišteni su podatci objavljeni u Zdravstveno-statističkom ljetopisu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od 2000. do 2014. godine. Temeljem objavljenih podataka izrađene su tablice i grafikoni kako bi što jasnije prikazali jasnu sliku trenutnih zbivanja u Republici Hrvatskoj povezanih sa zadanim predmetom istraživanja.

Podaci o pojavnosti karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj dobiveni su iz Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije.

Temeljem prikupljenih podataka metodom direktne standarizacije napravljena je usporedba incidencije karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj s incidencijom u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

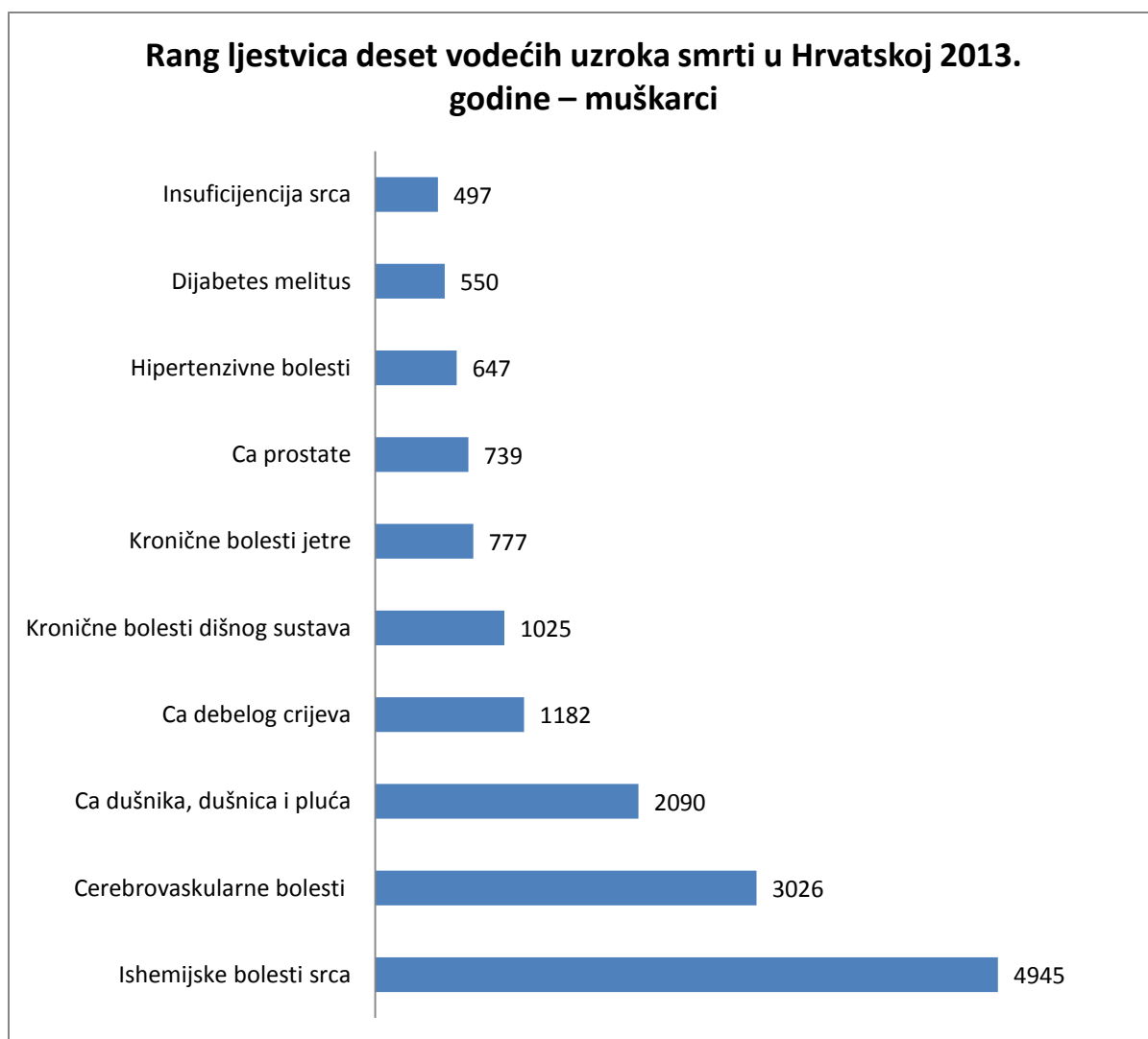
#### **4. RESULTATI**

Tablica 1. Rang ljestvica te udio deset vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj 2013. godine – muški

| <b>MKB-X ŠIFRA</b>           | <b>DIJAGNOZA</b>                              | <b>BROJ</b>   | <b>%</b>     |
|------------------------------|---|---------------|--------------|
| I20-I25                      | Ishemijske bolesti srca                       | 4 945         | 19,79        |
| I60-I69                      | Cerebrovaskularne bolesti                     | 3 026         | 12,11        |
| C33-C34                      | Zloćudna novotvorina dušnika, dušnica i pluća | 2 090         | 8,36         |
| C18-C21                      | Zloćudne novotvorine debelog crijeva          | 1 182         | 4,73         |
| J40-J47                      | Kronične bolesti donjeg dišnog sustava        | 1 025         | 4,10         |
| K70, K73                     | Kronične bolesti jetra, fibroza i ciroza      | 777           | 3,11         |
| C61                          | Zloćudna novotvorina kestenjače (prostate)    | 739           | 2,96         |
| I10-I15                      | Hipertenzivne bolesti                         | 647           | 2,7          |
| E10-E14                      | Dijabetes melitus                             | 550           | 2,20         |
| I50                          | Insuficijencija srca                          | 497           | 1,99         |
| <b>PRVIH 10 UZROKA SMRTI</b> |   | <b>15 478</b> | <b>61,94</b> |
| <b>UKUPNO</b>                |   | <b>24 988</b> |              |

Izvor podataka: Dokumentacija Državnog zavoda za statistiku, 2014. god.

U tablici 1. prikazana je rang ljestvica te udio deset vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj 2013. godine za muški spol. Karcinom prostate zauzima sedmo mjesto po uzroku smrtnosti u muškaraca u RH iznad hipertenzivne bolesti, dijabetesa i srčane insuficijencije.



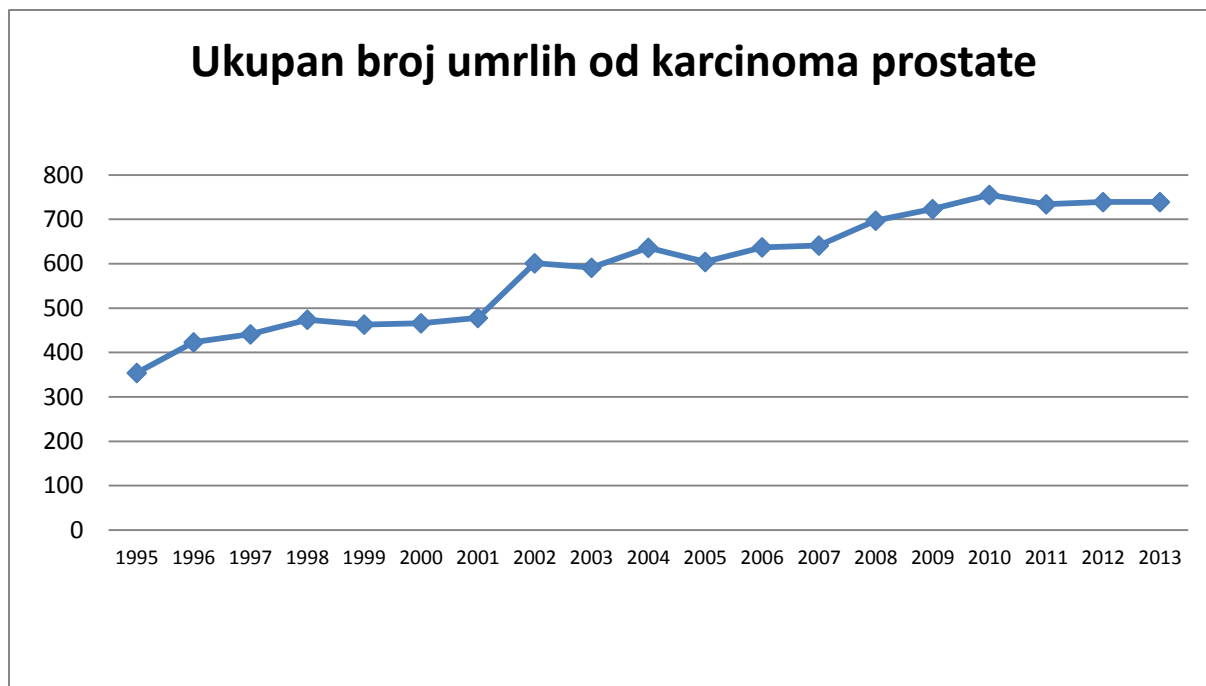
Slika 1. Rang ljestvica deset vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj 2013. godine - muški

Na slici 1. prikazana je rang ljestvica deset vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj u 2013. godini za muški spol. Broj umrlih od insuficijencije srca, dijabetesa i hipertenzivne bolesti manji je nego broj umrlih od raka prostate, iako su ove bolesti prepoznate od strane javnosti kao one koje skraćuju život i uvelike mijenjaju njegovu kvalitetu.

Tablica 2. Ukupan broj oboljelih i umrlih, te udio umrlih od karcinoma prostate u razdoblju od 1998. – 2013. godine u Republici Hrvatskoj

| <b>GODINA</b> | <b>BROJ UMRLIH</b> | <b>%</b> |
|---------------|--------------------|----------|
| 2013.         | 739                | 2,96     |
| 2012.         | 739                | 2,96     |
| 2011.         | 734                | 2,85     |
| 2010.         | 755                | 3,00     |
| 2009.         | 723                | 2,82     |
| 2008.         | 697                | 2,68     |
| 2007.         | 641                | 2,44     |
| 2006.         | 637                | 2,42     |
| 2005.         | 604                | 2,55     |
| 2004.         | 636                | 2,44     |
| 2003.         | 591                | 2,34     |
| 2002.         | 601                | 2,27     |
| 2001.         | 478                | 1,91     |
| 2000.         | 466                | 1,83     |
| 1999.         | 463                | 1,74     |
| 1998.         | 474                | 3,5      |
| 1997.         | 441                | 3,4      |
| 1996.         | 423                | 3,3      |
| 1995.         | 354                | 2,8      |

U tablici 2. prikazan je ukupan broj i udio umrlih od karcinoma prostate u razdoblju od 1995. do 2013. godine u Republici Hrvatskoj. Razvidno je povećanje ukupnog broja umrlih od ove bolesti kao i povećanje udjela umrlih od karcinoma prostate u odnosu na ukupan broj umrlih.



Slika 2. Ukupan broj umrlih od karcinoma prostate od 1998. do 2013. godine u RH

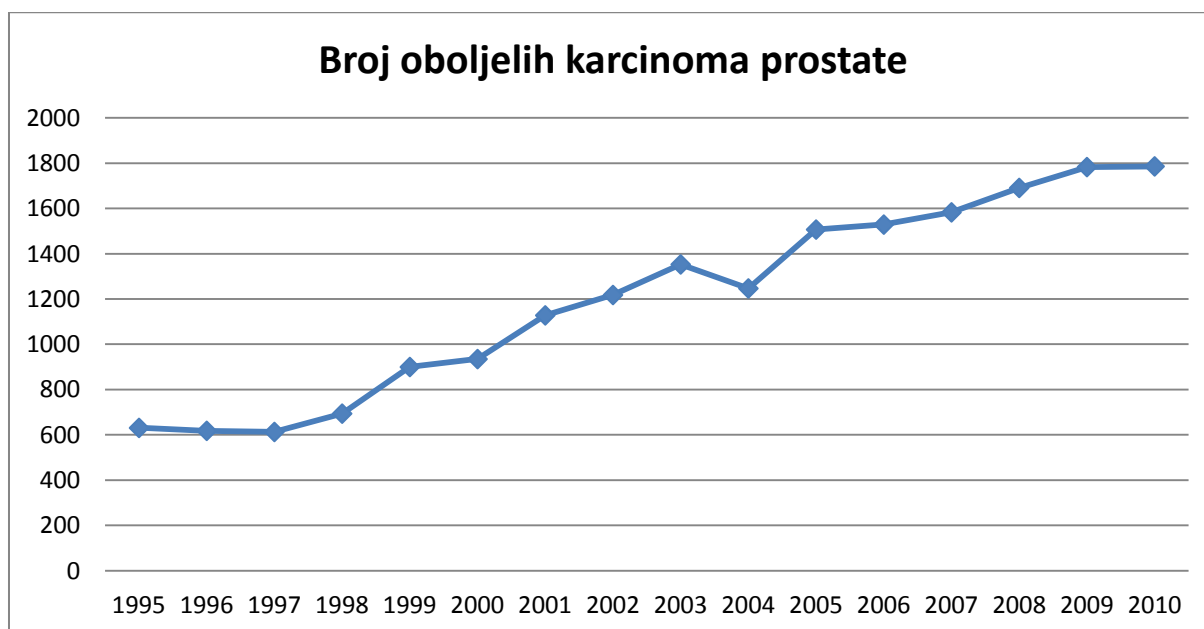
Na slici 2. prikazan je linearnim grafikonom uzlazni trend ukupnog broja umrlih od karcinoma prostate u razdoblju od 1995. do 2013. godine u Republici Hrvatskoj. Najveći broj umrlih bio je 2010. godine, a zadnje dvije godine taj broj je identičan – 739. Do 2004. godine zloćudna novotvorina prostate bila je na desetom mjestu uzroka smrti u stanovnika muškog spola Republike Hrvatske. Od 2004. godine rak prostate zauzima sedmo mjesto uzroka smrtnosti muškaraca u Republici Hrvatskoj.



Tablica 3. Broj oboljelih od karcinoma prostate u RH

u razdoblju od 1995. – 2010. godine

| Godina | Broj oboljelih od karcinoma prostate |
|--------|--------------------------------------|
| 2010.  | 1786                                 |
| 2009.  | 1783                                 |
| 2008.  | 1691                                 |
| 2007.  | 1583                                 |
| 2006.  | 1529                                 |
| 2005.  | 1507                                 |
| 2004.  | 1247                                 |
| 2003.  | 1353                                 |
| 2002.  | 1218                                 |
| 2001.  | 1128                                 |
| 2000.  | 935                                  |
| 1999.  | 900                                  |
| 1998.  | 694                                  |
| 1887.  | 613                                  |
| 1996.  | 618                                  |
| 1995.  | 631                                  |

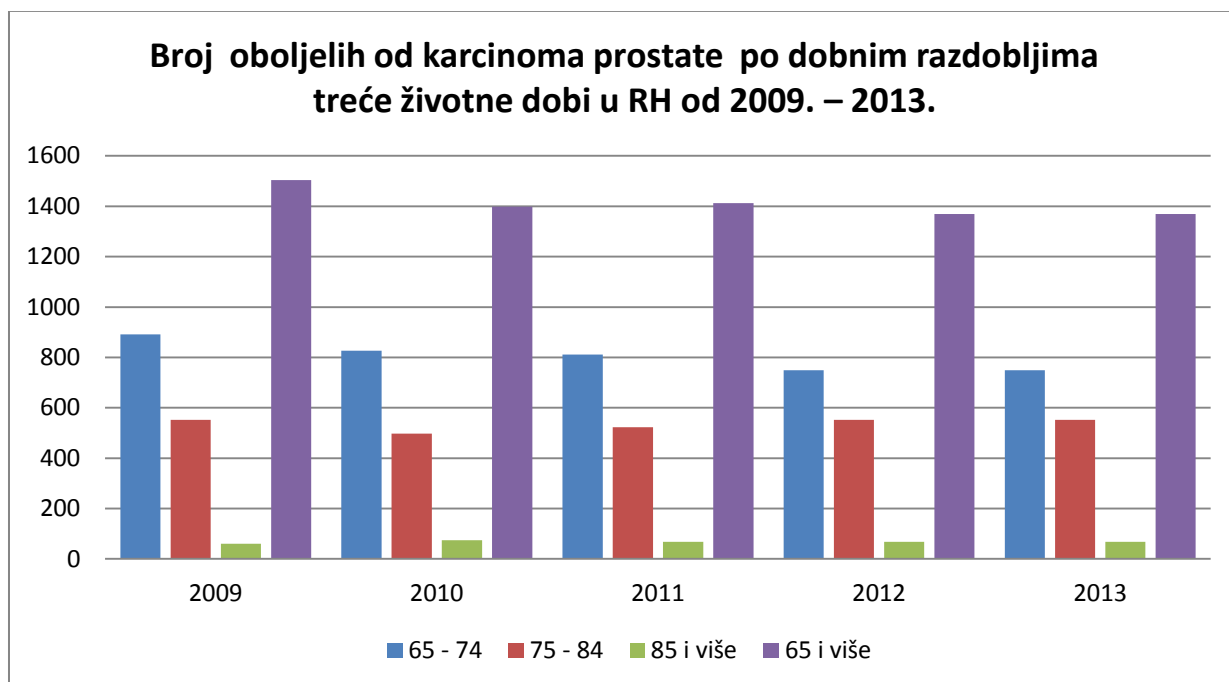


Slika 3. Broj oboljelih od karcinoma prostate u RH u razdoblju od 1995. -2010. godine

Tablica 4. Broj oboljelih od karcinoma prostate po dobnim razdobljima treće životne dobi u RH u razdoblju od 2009. – 2013.

| Godina | 65 – 74 | 75 – 84 | 85 i više | 65 i više |
|--------|---------|---------|-----------|-----------|
| 2013.  | 749     | 552     | 68        | 1369      |
| 2012.  | 749     | 552     | 68        | 1369      |
| 2011.  | 811     | 523     | 68        | 1412      |
| 2010.  | 827     | 497     | 74        | 1398      |
| 2009.  | 892     | 552     | 60        | 1504      |

U tablici 4. prikazan je ukupan broj oboljelih od raka prostate iznad 65 godina i po dobnim razdobljima treće životne dobi u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2009. do 2013. godine. Kako je pojavnost ove bolesti veća s porastom životne dobi najveći broj oboljelih je iznad 65. godine. Ukupan broj oboljelih od karcinoma prostate se ipak smanjio u zadnjih pet godina.



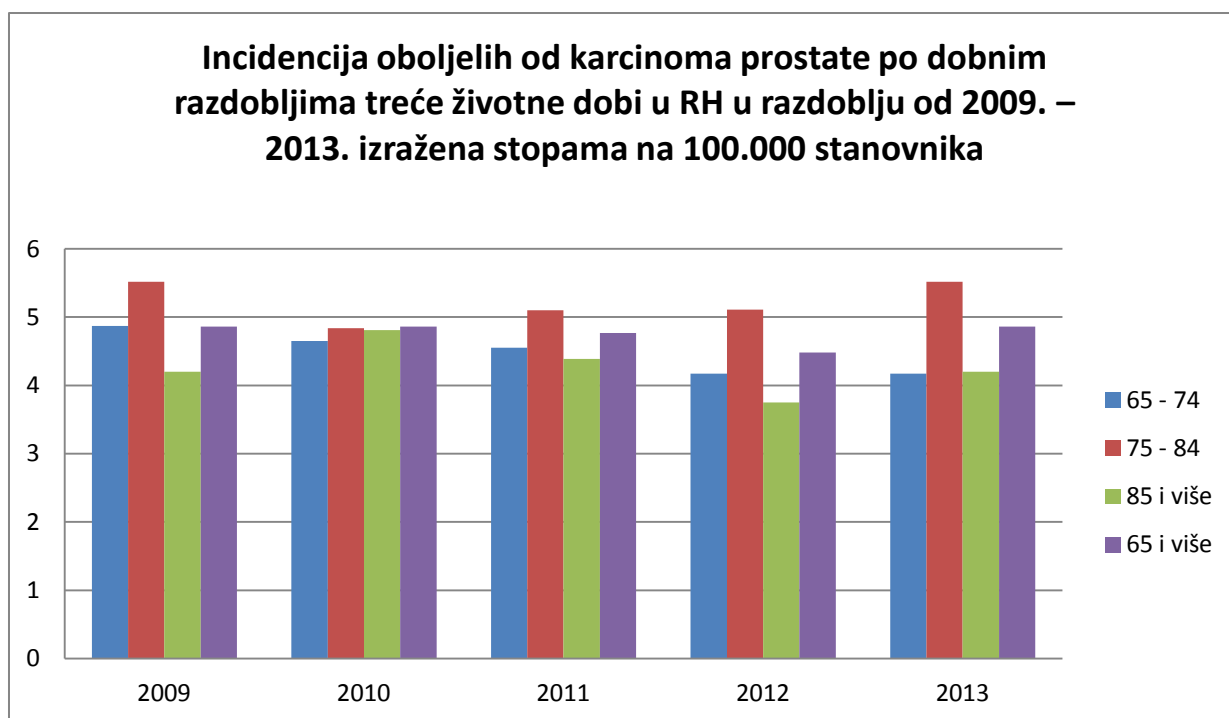
Slika 4. Broj oboljelih od karcinoma prostate iznad 65 godine po dobnim razdobljima treće životne dobi u RH od 2009. do 2013. godine

Na slici 4. grafički je prikaz brojčanih podataka broja oboljelih od raka prostate u starijoj životnoj dobi nakon 65. godine u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2009. do 2013. godine. Najveći broj ukupno oboljelih za treću životnu dob je bio 2009. godine. Najveći broj oboljelih je u periodu rane starosti u kojoj je i ukupan broj stanovnika najveći. Kako ukupan broj oboljelih od ove bolesti raste, a u trećoj životnoj dobi se broj oboljelih smanjuje zaključujemo da je sve veći broj mlađih osoba oboljelih od ove bolesti i da se smanjuje dobna granica pojavnosti.

Tablica 5. Incidencija oboljelih od karcinoma prostate po dobnim razdobljima treće životne dobi u RH u razdoblju od 2009. – 2013. izražena stopama na 100.000 stanovnika

| <b>Godina</b><br><b>* (stope na 100. 000 stanovnika)</b> | <b>65 – 74*</b> | <b>75 – 84*</b> | <b>85 i više*</b> | <b>65 i više*</b> |
|--|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 2013.  | 4,17            | 5,11            | 3,75              | 4,48              |
| 2012.  | 4,17            | 5,11            | 3,75              | 4,48              |
| 2011.  | 4,55            | 5,10            | 4,39              | 4,77              |
| 2010.  | 4,65            | 4,84            | 4,81              | 4,86              |
| 2009.  | 4,87            | 5,52            | 4,20              | 4,86              |

U tablici 5. prikazana je incidencija oboljelih od karcinoma prostate po dobnim razdobljima treće životne dobi u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2009. do 2013. godine izražena stopama na 100.000 stanovnika. Kako su stope izražene na zadani broj stanovnika mogu nam biti vrijedan pokazatelj pobola u odnosu na ukupan broj oboljelih.



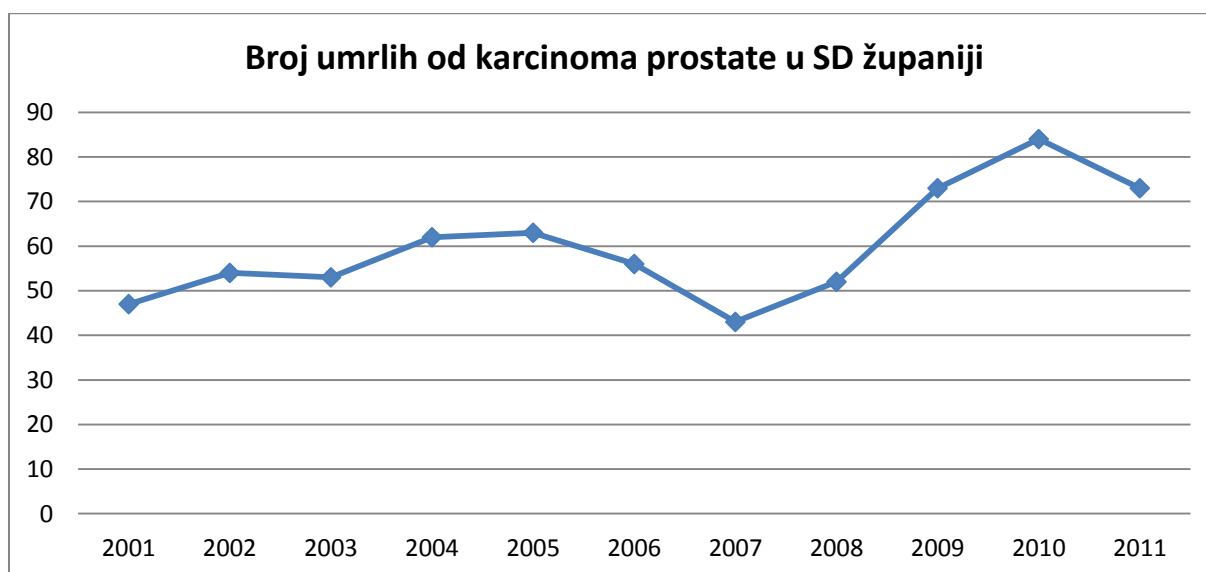
Slika 4. Incidencija oboljelih od karcinoma prostate iznad 65. godine i po dobnim razdobljima treće životne dobi u Republici Hrvatskoj za razdoblje od 2009. – 2013. godine izražena stopama na 100.000 stanovnika

Na slici 4 prikazana je incidencija oboljelih od karcinoma prostate iznad 65. godine i po dobnim razdobljima treće životne dobi u Republici Hrvatskoj za razdoblje od 2009. – 2013. godine izražena stopama na 100.000 stanovnika. Najveća stopa incidencije bila je u srednjoj starosnoj skupini, u razdoblju od 75. do 84. godine. Iz dijagrama je vidljivo da u je trećoj životnoj dobi broj novih slučajeva ove bolesti gotovo jednak zadnjih pet godina.

Tablica 6. Broj umrlih u od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. – 2011. godine

| GODINE | BROJ UMRLIH |
|--------|-------------|
| 2001.  | 47          |
| 2002.  | 54          |
| 2003.  | 53          |
| 2004.  | 62          |
| 2005.  | 63          |
| 2006.  | 56          |
| 2007.  | 43          |
| 2008.  | 52          |
| 2009.  | 73          |
| 2010.  | 84          |
| 2011.  | 73          |

U tablici 6. Prikazan je ukupan broj umrlih od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. do 2011. godine. Najveći broj umrlih je bio 2010. godine, a najmanji 2007. godine.

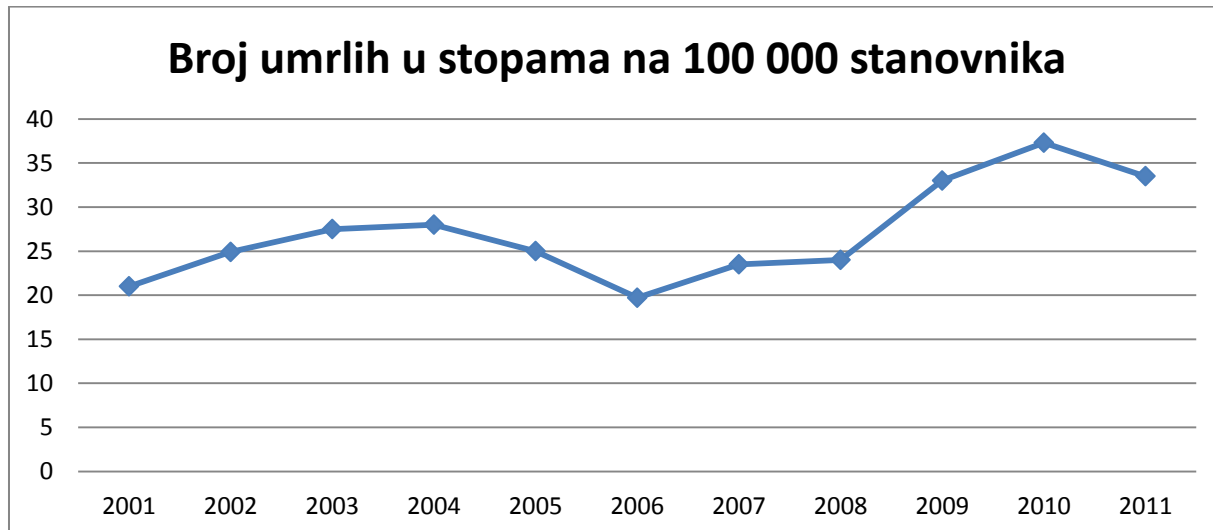


Slika 6. Broj umrlih od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. – 2011. godine

Tablica 7. Broj umrlih od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji, izražen u stopama na 100 000 stanovnika, u razdoblju od 2001. – 2011. Godine

| <b>GODINE</b> | <b>Broj umrlih izražen u stopama na 100 000 stanovnika</b> |
|---------------|--|
| 2001.         | 21,0   |
| 2002.         | 24,9   |
| 2003.         | 27,5   |
| 2004.         | 28,0   |
| 2005.         | 25,0   |
| 2006.         | 19,1   |
| 2007.         | 23,5   |
| 2008.         | 24,0   |
| 2009.         | 33,0   |
| 2010.         | 37,3   |
| 2011.         | 33,5   |

U tablici 7. prikazan je broj umrlih od raka prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji, izražen u stopama na 100 000 stanovnika, u razdoblju od 2001. – 2011. godine. U promatranom razdoblju najviša stopa umrlih bila je 2010. godine i iznosila je 37,3/100 000 stanovnika, a najniža stopa umrlih bila je 2006. godine i iznosila je 19,1/100 000.

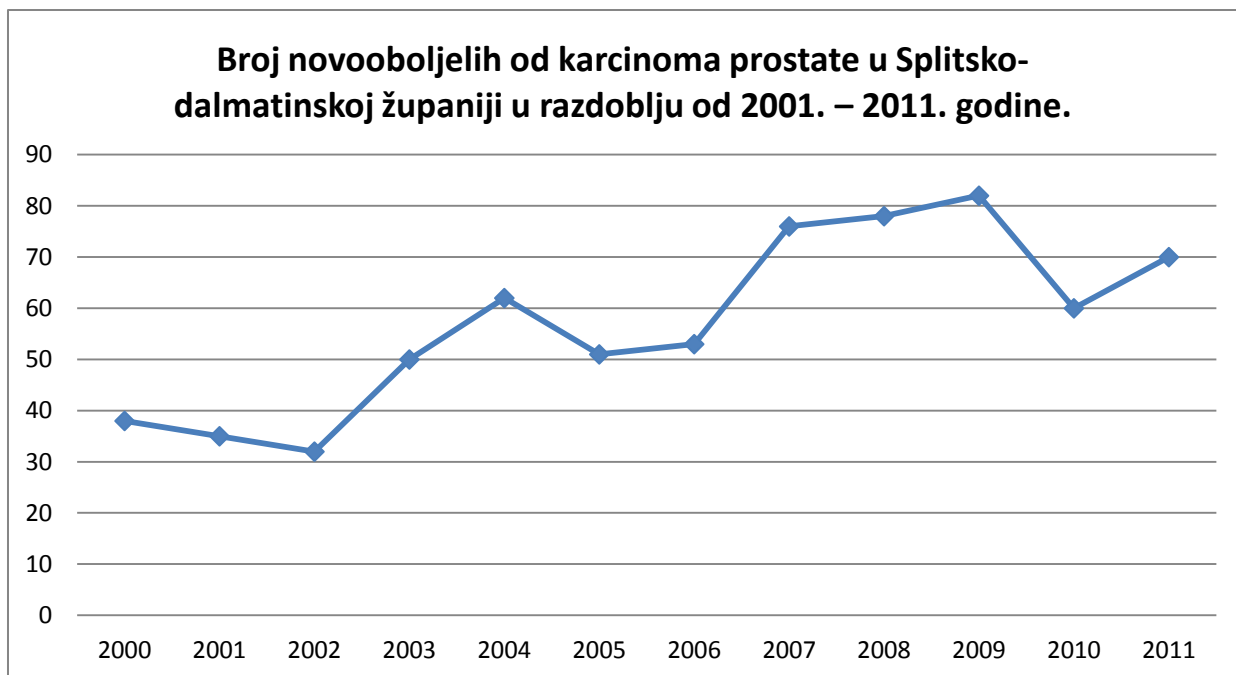


Slika 7. Broj umrlih od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji, izražen u stopama na 100 000 stanovnika, u razdoblju od 2001. – 2011. godine.

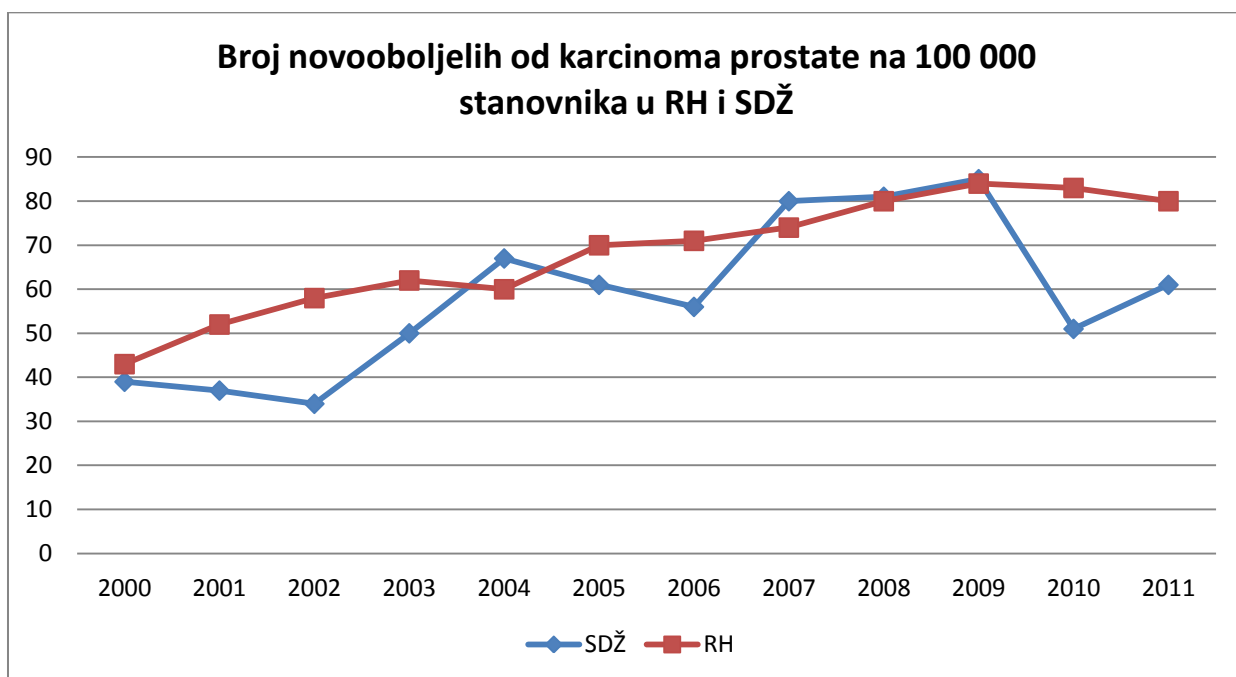
Tablica 8. Broj novooboljelih od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. – 2011. godine.

| <b>GODINE</b> | <b>Broj novooboljelih</b> |
|---------------|---------------------------|
| 2000.         | 81                        |
| 2001.         | 79                        |
| 2002.         | 75                        |
| 2003.         | 111                       |
| 2004.         | 142                       |
| 2005.         | 114                       |
| 2006.         | 119                       |
| 2007.         | 170                       |
| 2008.         | 175                       |
| 2009.         | 187                       |
| 2010.         | 139                       |
| 2011.         | 156                       |

U tablici 8. prikazan je broj novooboljelih od karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2001. – 2011. godine. Najniža stopa incidencije raka prostate bila je 2002. godine kada je iznosila 33,2/100 000, a najviša stopa incidencije 2009. godine kada je iznosila 82,7/100 000. U razdoblju od 2002. do 2009. godine bilježi se porast incidencije karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Od 2009. godine bilježi se pad incidencije karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji.



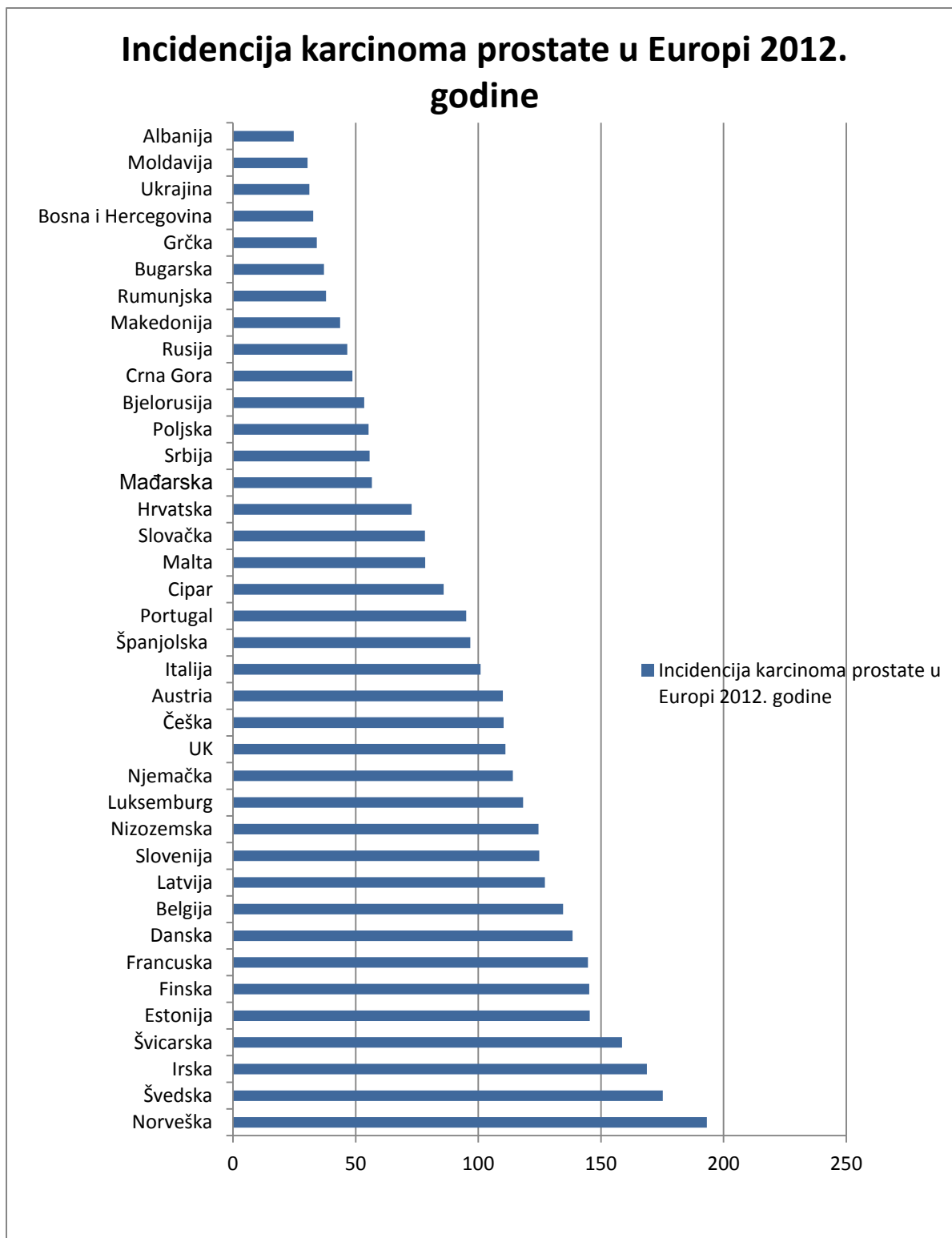
Slika 8. Broj novooboljelih od karcinoma prostate na 100 000 u Splitsko-dalmatinskoj županiji, u razdoblju od 2001. – 2011. godine.



Slika 9. Broj novooboljelih od karcinoma prostate na 100 000 u Splitsko-dalmatinskoj županiji i Republici Hrvatskoj, u razdoblju od 2001. – 2011. godine.

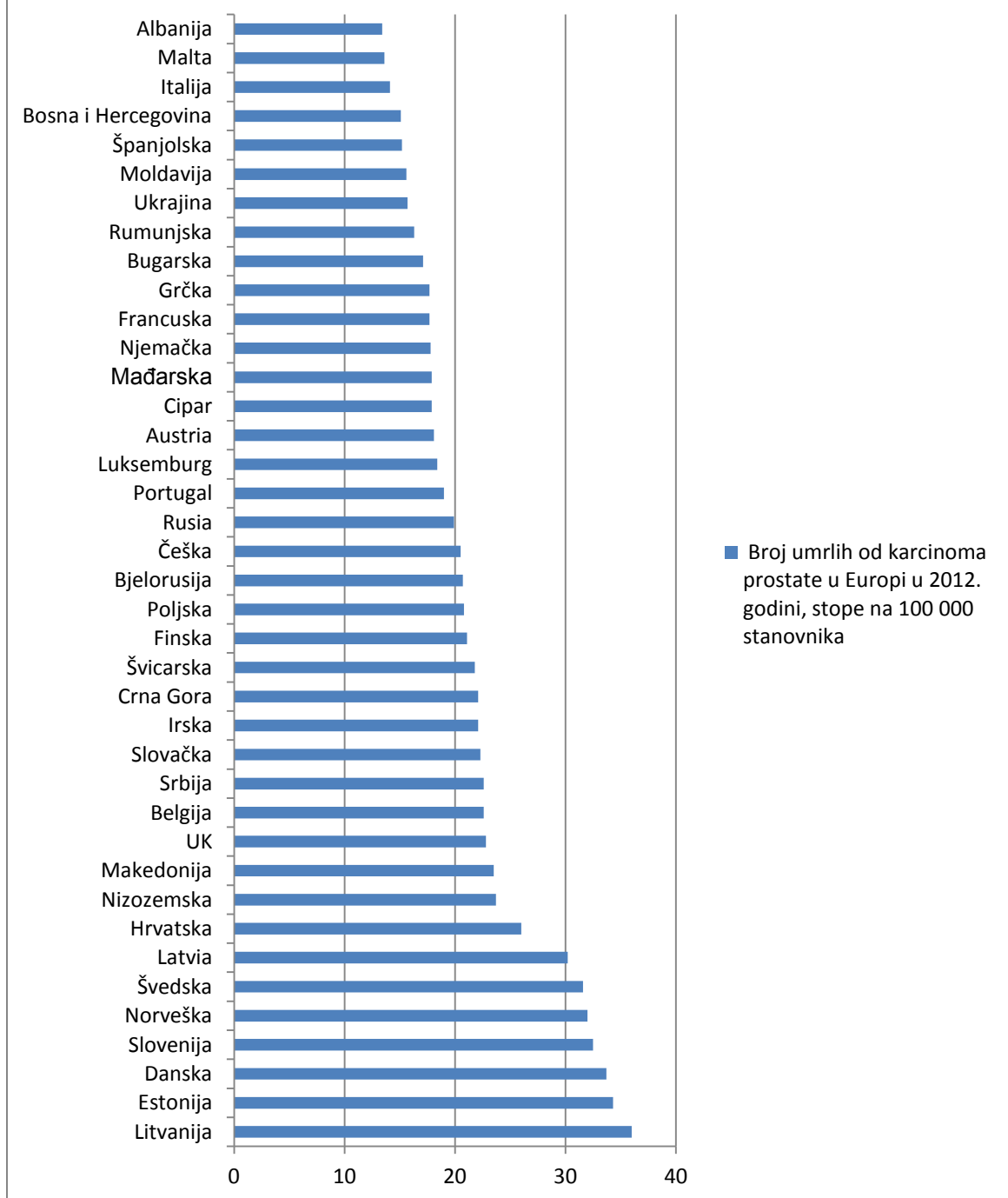


Usporedbom incidencije karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj s incidencijom u Splitsko-dalmatinskoj županiji vidimo kako je incidencija u Splitsko-dalmatinskoj županiji bila niža od incidencije u Republici Hrvatskoj u istom ispitivanom razdoblju. 2004. godine incidencija raka prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji iznosi 65,1/100 000, a u Hrvatskoj je 58,4/100 000. Nakon 2004. godine dolazi do pada incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji u odnosu na Republiku Hrvatsku. Od 2007. do 2009. godine incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji i Republici Hrvatskoj se prate. 2010. godine dolazi do pada incidencije karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u odnosu na Republiku Hrvatsku.



Slika 10. Broj oboljelih od karcinoma prostate na 100 000 u europskim zemljama za 2012. godinu

## Broj umrlih od karcinoma prostate u Europi u 2012. godini, stope na 100 000 stanovnika



Slika 11. Broj umrlih od karcinoma prostate na 100 000 u zemljama Europe za 2012. godinu

## **5. RASPRAVA**

Karcinom prostate u Republici Hrvatskoj je važan javnozdravstveni problem. U prilog tome govore podatci koji ovu bolest od 2004. godine smještaju na sedmo mjesto rang ljestvice vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj, ispred hipertenzivne bolesti i dijabetes melitusa. Broj umrlih od raka prostate u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2013. u porastu je, a 2010. godine je najveći i iznosi 3% u odnosu na ukupan broj umrlih. U istom vremenskom razdoblju krivulja broja oboljelih od karcinoma prostate pokazuje još značajniji porast, tako je broj oboljelih 1995. bio 631 a 2010. godine iznosi 1786.

Incidencija karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji ne pokazuje gotovo kontinuiran rast kao što je to slučaj sa incidencijom karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj. U razdoblju od 2000. do 2011. godine incidencija u Republici Hrvatskoj je veća, osim 2004. godine kada ona iznosi 58,4/100 000, a u Splitsko - dalmatinskoj županiji kontinuiranim rastom doseže broj od 65,1/100 000. U godinama nakon rečenog dolazi do pada incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Od 2007. do 2009. godine incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji i Republici Hrvatskoj se prate, približno su jednake.

Preživljavanje kod karcinoma prostate je ovisno o mnogim čimbenicima, a najznačajnije je povezano s opsegom tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze. Petogodišnje preživljenje kod muškaraca s rakom ograničenim na prostatu ili samo s regionalnim širenjem je 100% u usporedbi s 31,9% među onima s udaljenim metastazama (39).

Muškarci s uznapredovalim stadijem bolesti mogu imati koristi od palijativnog liječenja, ali njihovi tumori obično nisu izlječivi. Slijedom rečenog cilj screening programa je točno identificiranje muškaraca s asimptomatskim, lokaliziranim, agresivnim tumorom. Na ovaj način može se očekivati značajno smanjenje komplikacija raka prostate uključujući urinarne opstrukcije, bolne metastaze, ali i smanjenje smrtnosti.

Iako se oko 80% otkrivenih zloćudnih novotvorina smatra klinički važnima na temelju veličine tumora i gradusa (40), oni su relativno grubi prognostički biljezi. Obdukcija muškaraca koji su umrli od drugih uzroka pokazala je učestalost od 30 - 45% karcinoma prostate kod muškaraca u pedesetim godinama i učestalost 80% u muškaraca u svojim sedamdesetim godinama (41,42,43).

U velikom broju izvješća izražena je zabrinutost zbog opasnosti od prečestog dijagnosticiranja oblika raka prostate koji nisu klinički značajni. Dok je rizik dijagnosticiranja karcinoma prostate povećan sa 1 / 11 do 1 / 6, rizik od umiranja od karcinoma prostate ostao

je oko 1 / 34 uz nastup PSA testiranja (44). Interes istraživača je utvrditi do koje mjere rana dijagnoza i poboljšana terapija utječu na ukupnu smrtnost od ove bolesti, jer je ona manje uvjetovana ranom dijagnozom asimptomatskih slučajeva.

U svijetu, ali i među europskim zemljama, postoje različite stope preživljenja i različita incidencija karcinoma prostate. Ove različitosti mogu se pojasniti socioekonomskim razlikama i razlikama u životnom stilu. Dijagnostičke metode i screening ne provode se jednako u svim zemljama. Pristup kvalitetnoj zdravstvenoj skrbi nije jednako dostupan svima, a ishod bolesti ovisi o stadiju u kojem se zloćudna novotvorina otkrije. Uz to je porasla incidencija raka prostate, pa se može očekivati da će porasti i ekonomski teret nastao zbog ove bolesti. Ekonomski troškovi nastali zbog karcinoma prostate su izuzetno visoki u prvoj godini nakon dijagnoze. Udio osoba treće životne dobi raste u Republici Hrvatskoj i u ostalim zemljama Europe, a najveća stopa incidencije ove bolesti je u periodu srednje starosti od 75. do 84. godine života. Kako ukupan broj oboljelih od ove bolesti raste, a u trećoj životnoj dobi se broj oboljelih smanjuje zaključujemo da je sve veći broj mlađih osoba oboljelih od ove bolesti i da se smanjuje dobna granica pojavnosti.

U usporedbi s drugim europskim zemljama smrtnost od karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj je visoka. Hrvatska se 2012. godine po smrtnosti na popisu nalazila odmah iza zemalja sjeverne Europe (Norveška, Švedska, Danska, Estonija, Latvija), koje imaju i najvišu incidenciju karcinoma prostate u Europi. Za razliku od smrtnosti od ove bolesti incidencija karcinoma prostate u Hrvatskoj niža je i brojčano slična zemljama u okruženju.

Cilj kvalitetne screening metode je pronaći klinički značajne oblike raka prostate u ranom stadiju, kada se agresivnom terapijom postižu odlični rezultati. Takva metoda bi imala utjecaj na smanjenje smrtnosti, što je krajnji cilj.

Prevenција se u prvom redu treba zasnovati na identifikaciji promjenjivih čimbenika rizika na koje možemo utjecati. Prehrana bogata životinjskim mesom, mastima, mliječnim mastima povećava rizik od nastanka karcinoma prostate. Prehranu bogatu navedenim namirnicama treba reducirati. Vitamini A, E i D djeluju zaštitno, te se savjetuje konzumacija voća i povrća, ribe ali i umjereno izlaganje sunčevoj svjetlosti.

Važnu ulogu ima u prevenciji ove bolesti ima obiteljski liječnik. Obiteljski liječnik u primarnoj skrbi brine za bolesnike s povišenim rizikom za rak prostate, one s pozitivnom obiteljskom anamnezom, ali i za one s povišenom vrijednosti PSA. Takve bolesnike treba rutinski slati na redovite preglede već od četrdesete godine života.

S obzirom na sve navedene čimbenike rizika pojavnosti bolesti i izlječenja od iste, važno je educirati stanovništvo u cilju sprečavanja nastanka i što ranijeg otkrivanja znakova

karcinoma prostate. Mjere primarne i sekundarne prevencije u smislu rane dijagnoze i što žurnijeg liječenja značajno povećavaju šansu za preživljenje od ove bolesti.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Od 2004. godine karcinom prostate u Republici Hrvatskoj zauzima sedmo mjesto po uzroku smrtnosti u muškaraca.
2. Ukupan broj umrlih od karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2013. godine u porastu je. Godine 2010. bilježi se najveći broj umrlih, a posljednje dvije godine taj broj je nešto niži i stagnira.
3. Po dobnim razdobljima treće životne dobi od 2009. do 2013. godine, najveći broj oboljelih od karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj se nalazi u skupini muškaraca starijih od 65 godina s najvećom stopom incidencije u srednjoj starosti od 74. do 84. godine života.
4. U Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2011. godine bilježi se porast broja umrlih od karcinoma prostate. Godine 2010. taj broj je najviši i iznosi 755, nakon toga bilježi se blagi pad broja umrlih.
5. U razdoblju od 2000. do 2011. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji broj novooboljelih od karcinoma prostate je u porastu. Najveći broj novooboljelih zabilježen je 2009. godine i iznosio je 187.
6. Incidencija karcinoma prostate u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2011. godine niža je u odnosu na Republiku Hrvatsku.
7. Republika Hrvatska se 2012. godine po incidenciji karcinoma prostate nalazila u skupini jugoistočnih europskih zemalja, koje imaju nižu incidenciju. Međutim broj umrlih od karcinoma prostate u RH 2012. godine svrstava je u skupinu sjevernoeuropskih zemalja koje imaju veći broj umrlih, ali i veću incidenciju od ove bolesti.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Mirko Šamija i suradnici. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada; 2010; str. 1-6, 21-8, 107-11.
2. Krmpotić – Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. Izd. Zagreb: Medicinska naklada 2007; str. 383.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
4. Ferlay, F Bray, P Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No5. Version 2.0., Lyon, IARC Press, 2004.
5. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8.
6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP. EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan; 15(1):23-34.
7. Jansson KF, Akre O, Garmo H. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Oct; 62(4):656-61.
8. Mordan-McCombs S, Brown T, Wang WL, Gaupel AC, Welsh J, Tenniswood M i sur. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *J Steroid Biochem Mol Bio.* 2010; 121:368-71.
9. Jansson KF, Akre O, Garmo H. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Oct; 62(4):656-61.
10. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr; 30(2):143-8.
11. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK. 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.
12. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 718-20.
13. Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. 2. Izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 132-3.

14. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 183.
15. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V i sur. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011; 59:61-71.
16. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014 Jan; 65(1):124-37.
17. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan; 57(1):79-85.
18. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar; 161:835-9.
19. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct; 42(4):365-74.
20. Mettlin C, Jones G, Averette H. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 1993; 43:42.
21. American Urological Association. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. In: American Urological Association 1992 Policy Statement Book, Williams & Wilkins, Baltimore 1992.
22. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273:289.
23. Draisma G, Boer R, Otto SJ. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:868.
24. Stamey TA, Yang N, Hay AR. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909.
25. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997; 24:283.

26. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992; 148:83.
27. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The Internal Medicine Clinic Research Consortium. *Arch Intern Med* 1995; 155:389.
28. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50:239.
29. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47:511.
30. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004; 64:1075.
31. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7:3-16.
32. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology*. 1989; 170:609-15.
33. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate –specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003; 289:2695-700.
34. Hara R, Jo Y, Fujii T. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008; 52:59-64.
35. von Knobloch R, Weber J, Varga Z. Bilateral fine-needle administered local anesthetic nerve block for pain control during TRUS –guided multi core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*. 2002; 41:508-14.
36. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Mayers L, Bachman LM, Kleijnen J. Diagnosis value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006; 175:1605-12.

37. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM i sur. Optimal combinations of systematic sextant and laterally direct biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001; 165:1554-9.
38. Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007.
39. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271:368.
40. Breslow N, Chan CW, Dhom G. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977; 20:680.
41. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30:138.
42. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:273.
43. LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999*, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2002.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je prikazati javnozdravstveni problem karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1998. do 2011. godine, incidenciju i udio u ukupnoj smrtnosti karcinoma prostate, te usporediti dobivene rezultate sa podacima dobivenim za Splitsko-dalmatinsku županiju.

**Materijali i metode:** Podatci o pojavnosti karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj dobiveni su iz Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Temeljem objavljenih podataka izrađene su tablice i grafikoni.

**Rezultati:** Rezultati su pokazali da karcinom prostate od 2004. godine zauzima sedmo mjesto uzroka smrtnosti muškaraca u Republici Hrvatskoj. U razdoblju od 1995. do 2013. godine razvidno je povećanje ukupnog broja umrlih od ove bolesti, 2010. godine taj broj je najviši i iznosi 755. U istom razdoblju broj oboljelih od karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj se povećava svake godine. U razdoblju od 2001. do 2011. godine u Splitsko - dalmatinskoj županiji najviša stopa umrlih od raka prostate bila je 2010. godine i iznosila je 37,3/100 000. U istom razdoblju, najviša stopa incidencije karcinoma prostate u Splitsko – dalmatinskoj županiji bila je 2009. godine i iznosi 87/100 000.

**Zaključci:** U razdoblju od 1995. do 2013. godine incidencija i mortalitet od karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj i Splitsko – dalmatinskoj županiji su u porastu. Po dobnim razdobljima treće životne dobi, najveći broj oboljelih od raka prostate u Republici Hrvatskoj se nalazi u skupini muškaraca starijih od 65 godina s najvećom stopom incidencije u srednjoj starosti između 75 i 84. godine života. Muškarci koji imaju obiteljsku povijest karcinoma prostate ili povišene vrijednosti PSA imaju visok rizik za razvoj zloćudne novotvorine prostate . Već od četrdesete godine života obiteljski liječnik ove pacijente treba uputiti na provođenje testova probira za rak prostate barem jedanput godišnje.



## **9. SUMMARY**

## EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER IN CROATIA

**Objective:** The objective of this research was to show the public health problem of prostate cancer in Croatia from 1998 do 2011, the incidence and total mortality rate of prostate cancer, and then compare it with incidence and total mortality for the Split-Dalmatia County.

**Materials and methods:** Data on the incidence of prostate cancer in Croatia were obtained from the Cancer Registry of the Croatian Institute for Public Health and the Public Health Institute of Split - Dalmatia County. Tables and graphs are made based on published data.

**Results:** The results showed that the prostate cancer is seventh cause of death of men in Croatia, since 2004. During the period from 1995 to 2013, total number of deaths from prostate cancer increases, in 2010 that value was the highest, 755. In the same period, the number of patients with prostate cancer in Croatia is increasing every year. In the period from 2001 to 2011, in Split - Dalmatia County the highest rate of deaths from prostate cancer was in 2010, with the value of 37.3 / 100 000. In the same period, the highest incidence rate of prostate cancer in Split - Dalmatia County was in 2009, with the value of 87/100, 000.

**Conclusion:** In the period from 1995 to 2013, the incidence and mortality of prostate cancer in the Republic of Croatia and Split - Dalmatia County was increased. By age periods of the third age, the largest number of patients with prostate cancer are in the group of men older than 65 years in the Republic of Croatia. The men who have a family history of prostate cancer or elevated PSA levels have a high risk of prostate cancer. From the age of 40 family physicians refers these patients to conduct screening tests for prostate cancer at least once a year.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Ivana Čota

Adresa: Alojzija Stepinca 16, 21000 Split, Hrvatska

Telefon: 097 641 6084

E-adresa: [ivanacota7@gmail.com](mailto:ivanacota7@gmail.com)

Datum i mjesto rođenja: 31. listopada 1990., Zenica, BiH

Državljanstvo: hrvatsko

## **ŠKOLOVANJE**

1997.- 2005. Osnovna škola „Vitez“ u Vitezu, BiH

2005.-2009. Opća gimnazija u Vitezu, BiH

2009.-2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

## **STRANI JEZICI**

Engleski

Francuski