



**Prof. dr sci Bogdan S. Pajović, Prim.
urolog, sub.androlog**

RANA DIJAGNOZA I PREVENCIJA KARCINOMA PROSTATE

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE

Sredinom osamdesetih godina prošlog vijeka preporučeno je rano otkrivanje asimptomatskog karcinoma prostate na bazi premise da je samo u intraprostatičnom stadijumu moguće kurativno liječenje. Otkriće je „prostate specific antigen“ (PSA) značajan, mada ne i idealan serumski marker karcinoma prostate u znatnoj mjeri je olakšalo klinički („screening“). Određivanje nivoa PSA u krvi (od 2008) predstavlja jednostavnu i široko primjenljivu „screening“ metodu u populaciji muškaraca između 50. i 75. godine života, kada se obično javlja karcinom prostate. Digeo-rektalni pregled (DRE) je manje senzitivna metoda, jer karcinomi u stadijumu T1 nisu palpabilni. Ipak se DRE preporučuje kada se nađu povećane vrijednosti PSA, pošto pozitivan palpatorni nalaz predstavlja nesumnjivu indikaciju za biopsiju prostate.

U toku su brojna ispitivanja u SAD i Evropi koja treba da pokažu da li rana dijagnoza i blagovremeno liječenje mogu da smanje mortalitet karcinoma prostate i povećaju preživljavanje. Jedno takvo ispitivanje sprovedeno je u Švedskoj, u grupi od 902 muškarca starosti 50-69 godina (Sandblom i sar., 2006). Metodom slučajnog izbora kod svakog šestog muškarca rađen je „screening“ svake treće godine u toku 12 godina, dok su ostali služili kao kontrola. U „screening“ grupi karcinom je otkriven kod 5,7%, a u kontrolnoj grupi u 3,8% muškaraca. U „screening“ grupi karcinomi su ili češće lokalizovani (56,5% prema 26,7%) i nižeg stepena maligniteta nego u kontrolnoj grupi. I učestalost regionalnih i udaljenih metastaza bila je manja. Sandblom i sar. (2006) su na bazi ovog ispitivanja zaključili da je „screening“ u opštoj praksi efikasan

način rane dijagnoze karcinoma prostate u lokalizovanom stadijumu bolesti.

SMJERNICE ZA RANU DETEKCIJU

PSA skrining ima za cilj da otkrije karcinom prostate u ranom, kurabilnom stadijumu bolesti. Međutim, još nije ustanovljeno da li skrining u opštoj populaciji muškaraca sa rizikom oboljevanja može da smanji mortalitet od karcinoma prostate u poređenju sa kontrolnom populacijom. Evropska randomizovana studija (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) ima kao glavni cilj upravo odgovor na ovo pitanje. Završetak studije očekuje se krajem 2009.godine.

Roterdamska sekcija ERSPC je uporedila morfološke karakteristike tumora u vrijeme dijagnoze u skrining populaciji (n=21.210) u poređenju sa kontrolnom populacijom (n=21.166). Obuhvaćeni su muškarci starosti 55-75 godina. U grupi obuhvaćenoj skriningom otkriven je veći broj karcinoma (15,9 prema 4,2 na 1.000 muškaraca godišnje). U kontrolnoj grupi klinički stadijum i Gleasonov skor u uzorcima biopsije ili radikalne prostatektomije bili su značajno manje povoljni. U kontrolnoj grupi učestalost incidentalnog karcinoma bila je 9,3%. Petogodišnji „PSA progression free survival“ poslije radikalne prostatektomije bio je 89% u skrining populaciji, a 68% u kontrolnoj grupi. Podaci Roterdamske grupe ERSPC ukazuju da je stepen detekcije karcinoma bio značajno manji u kontrolnoj grupi, a da su karcinomi u skrining grupi imali povoljnije morfološke karakteristike i povoljniji „PSA progression free survival“ poslije radikalne operacije.

Nema sumnje da je rano, agresivno liječenje karcinoma u intraprostatičnom stadijumu jedini način da se postigne njegovo izlečenje. Sa druge strane nema definitivnih dokaza da „screening“ u opštoj populaciji može da smanji specifični mortalitet. Udruženje

urologa Njemačke formiralo je multidisciplinarnu grupu koja je razradila smjernice („guidelines“) za ranu detekciju karcinoma prostate (Luboldt i sar., 2006). Ova grupa ne preporučuje „screening“ u opštoj populaciji. Umjesto toga, muškarce starosti 50-70 godina treba detaljno obavijestiti o pozitivnim i negativnim stranama rane detekcije na bazi određivanja PSA, da bi zajedno sa svojim ljekarom doneli o tome odluku.

Pomenuta „guideline development group“ donela je važne preporuke za urološku praksu. Kandidati za ranu detekciju su zdravi muškarci starosti 50-75 godina. Očekivana dužina života („life expectancy“) treba da je veća od 10 godina. Pacijenta treba detaljno informisati o koristi od rane detekcije (dijagnoza u kurabilnom stadijumu), kao i o rizicima od različitih metoda liječenja.

Pacijentu treba objasniti da povećana vrijednost PSA ne znači neminovno da u prostati postoji karcinom. Povećan nivo PSA je, međutim, važan parametar za odluku o biopsiji. Ako je PSA manji od 4 ng/ml karcinom se otkriva u oko 10% bolesnika, od kojih je 90% u intraprostatičnom stadijumu. Kada je PSA između 4 ng/ml i 10 ng/ml procenat pozitivnih biopsija raste na oko 21%, pri čemu je 70% ovih karcinoma ograničeno na prostatu. Ako je PSA veći od 10 ng/ml karcinom se otkriva u oko 50% biopsija, pri čemu je samo polovina u lokalizovanom stadijumu. Ukoliko ponovljena mjerenja pokazuju da je PSA veći od „granične vrijednosti“ treba uzeti najmanje 6 biopsija iz periferne zone prostate.

Iz navedenih podataka se vidi da određivanje PSA ima nisku specifičnost. U praksi se obično kao granična vrijednost („cut-off“) uzima 4 ng/ml. međutim, ni „normalne“ vrijednosti ne isključuju karcinom. Tako pri vrijednostima tPSA 1-2,99 ng/ml „detection rate“ iznosi 9,4%, a između 3 ng/ml 14 ng/ml čak 21%. Kada je ukupni PSA (tPSA) između 4 ng/ml i 10 ng/ml individualni rizik od otkrića karcinoma kreće se u širokom rasponu od 8% do 56% (Catalona i sar., 1998). U ovoj, tzv. „sivoj zoni“ pozitivna je prosječnost jedna od 4-5 biopsija.

ZNAČAJ ODNOSA F/T

Da bi se povećala dijagnostička vrijednost PSA i olakšalo donošenje odluke o biopsiji preporučeno je određivanje slobodnog PSA („free PSA“) i njegovog odnosa sa tPSA (tzv. F/T odnos ili procenat slobodnog PSA). Određivanje fPSA malo povećava cijenu testiranja, a značajno povećava procjenu rizika od razvoja karcinoma u narednih 5 godina. Visoke vrijednosti F/T (veća od 0,25) upućuju na benignit (Catalona i sar., 2008).

Aus i sar. (2006) našli su, takođe, da je nizak odnos F/T udružen sa značajno većim rizikom od nalaza karcinoma prostate u narednih 5 godina. Kumulativni rizik od nalaza karcinoma prostate kod muškaraca sa tPSA između 6 ng/ml i 9,99 ng/ml prikazan je na tabeli (Aus i sar., 2006).

Tabela: Kumulativni rizik od karcinoma prostate

F/T odnos	Rizik od karcinoma
Manji od 0,10	80%
0,10-0,20	46%
Veći od 0,20	21%

Kada su vrijednosti F/T manje od 0,10 kumulativni rizik iznosio je 80%. I Roehl i sar. (2006) našli su u nerandomizovanom ispitivanju muškaraca čiji je tPSA bio 2,6-4 ng/ml da rizik od nalaza karcinoma iznosi 44% kada je F/T manji od 0,10, a samo 21% kada je F/T veći od 0,20. Preimućstvo odreivanja odnosa F/T je u povećanoj specifičnosti, bez gubitka senzitivnosti testa. Jedino u grupi muškaraca sa F/T odnosom većim od 0,30 „screening interval“ može biti duži od 2 godine.

ZNAČAJ cPSA I ODNOSA C/T

PSA vezan za alfa 1-antichymotripsin („complexed PSA“, cPSA) čini najveći dio PSA u krvi, što olakšava njegovo mjerenje. Sem toga, cPSA je stabilniji od tPSA, čije mjerenje zahtijeva određene uslove i daje tačnije vrijednosti kada se određuje u plazmi, a ne u serumu. Za razlikovanje BPH od karcinoma tačnije rezultate daje određivanje odnosa C/T u poređenju sa F/T odnosom (España i sar., 2006). Odnos C/T veći od 0,8 govori u prilog postojanju karcinoma prostate. Martinez i sar. (2003) našli su da se distribucija tPSA i cPSA značajno razlikuje kod bolesnika sa lokalizovanim u poređenju sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Odnos C/T je takođe pouzdaniji za određivanje finalnog patološkog stadijuma bolesti kod klinički lokalizovanog karcinoma prostate.

Porast PSA u određenom vremenskom periodu povećava sumnju na karcinom prostate. Praćenje „PSA velocity“ pokazalo je da godišnji porast PSA veći od 2 ng/ml (još prije dijagnoze karcinoma) ukazuje na relativno veliki rizik od smrti zbog karcinoma, čak i poslije radikalne prostatektomije (D'Amico i sar., 2006). Poznato je da i nove molekularne forme PSA poboljšavaju razlikovanje BPH od karcinoma prostate. Tako su „benigni“ PSA i InPSA u jasnoj korelaciji sa benignim oboljenjem. Naprotiv, serumski proPSA je u direktnoj korelaciji sa karcinomom. I drugi biomarkeri će u budućnosti imati značajnu ulogu u detekciji karcinoma prostate. Već je utvrđeno da PCA3/DD3, Hepsin i PSMA u kombinovanoj primjeni mogu sa 100% tačnosti da razlikuju kancersko od BPH tkiva (Landers i sar., 2005). Vrijednost biomarkera za ranu dijagnozu, monitoring i prognozu karcinoma prostate tek treba da bude utvrđena u randomizovanim, multicentričnim ispitivanjima (Hessels i sar., 2005).

MJESTO BIOPSIJE U SKRINING PROGRAMU

Definitivna dijagnoza karcinoma prostate postavlja se biopsijom. Biopsija se obično preporučuje kada je nivo PSA veći od 4 ng/ml, mada je neki autori preporučuju već od 3 ng/ml. Ugrupi muškaraca starosti 45-70 godina, čiji je tPSA bio 1,0-2,99 ng/ml, a F/T odnos manji od 0,20 sekstantnom biopsijom karcinom je otkriven u oko 10% biopsija (Lujan i sar., 2004). Biopsija je takođe indikovana ako DRE ili TRUS prostate pobuđuju sumnju na karcinomu prostate. U populaciji muškaraca sa rizikom najčešće je jedini razlog za sumnju povećan nivo PSA iznad konvencionalne „cut-oli“ vrijednosti. Obično je riječ o mikroskopskim ognjištima karcinoma prostate, pa se postavlja pitanje da li je nalaz biopsije klinički značajan. Epstein (2006) je izneo mišljenje da je karcinom klinički nesignifikantan ako je volumen karcinoma manji od 0,5 cm³, Gleasonov skor 2-6, F/T odnos veći od 0,15, ako je karcinom nađen u samo 1-2 cilindra, sa zahvatanjem manje od 50% dužine. Pošto je oko 10% biopsija pozitivno pri vrijednostima tPSA od 1-3 ng/ml, pri čemu oko 70% ovih karcinoma spada u klinički značajne može se zaključiti da je detekcija karcinoma opravdana i pri niskim vrijednostima PSA (Lujan i sar., 2004).

Nejasan ili negativan nalaz ne isključuje karcinom. Rastuće vrijednosti PSA, nalaz prostatične intraepitelne neoplazije, ili nalaz atipične proliferacije sitnih acinusa ukazuje na potrebu da se ponovi biopsija kroz 6 mjeseci. Dvije nedjelje prije rebiopsije treba dati hinolonski antibiotik, da bi se isključio prostatitis kao uzrok povećanja PSA.

POZITIVNA PORODIČNA ANAMNEZA

Program ranog otkrivanja karcinoma ima naročiti značaj kod muškaraca čiji su otac ili brat imali karcinom prostate. Oko 15% pacijenata pokazuje tzv. „porodičnu agregaciju“, tj. u porodici su 2 ili više članova bolovali od karcinoma prostate. Međutim, samo 5-10% ovih muškaraca ima naslednu formu karcinoma, koja nastaje nasleđivanjem gena odgovornog za razvoj karcinoma. Iako je nasledna forma karcinoma prostate relativno rijetka, rođaci u prvoj liniji (sinovi, braća) oboljelih od karcinoma imaju povećani rizik da i sami obole od karcinoma prostate. Ukoliko je porodična anamneza pozitivna rana detekcija se preporučuje već poslije 45.godina života. I dok je „screening“ u opštoj populaciji muškaraca kontroverzno pitanje smatra se da je veoma koristan ako je porodična anamneza pozitivna, ili pri postojanju urološke simptomatologije. Može se izvoditi i kod asimptomatskih muškaraca starosti 50-70 godina koji žele da se uključe u program rane detekcije. Rana detekcija karcinoma prostate sprovodi se jednostavnim određivanjem tPSA i fPSA (ili cPSA) u krvi, dok se DRE i TRUS izvode u slučaju nalaza povećanih vrijednosti PSA. Kod muškaraca starijih od 60 godina PSA se određuje jedanput godišnje, a kod mlađih svake 2-3 godine. Ako se nađe da je PSA veći od 4 ng/ml pacijent se upućuje urologu radi daljeg ispitivanja. Vrlo je važno da svi kandidati za program rane detekcije budu detaljno informisani o svim pomenutim aspektima skrininga, uključujući različite forme liječenja i njihove komplikacije (Smith i sar., 2007).

PREVENCIJA KARCINOMA PROSTATE

Uvod

Karcinom prostate je jedan od najčešćih karcinoma kod muškaraca u zemljama Zapada, pa i kod nas (poslije karcinoma pluća i kolorektalnog karcinoma). Poslije 50.godina života svaki šesti muškarac oboli od ovog karcinoma. I poslije rane dijagnoze morbiditet i mortalitet različitih formi liječenja još nije zanemarljiv. Zato ne iznenađuje činjenica da su za ideju o prevenciji karcinoma prostate zainteresovani i pacijenti i ljekari. Nažalost, ne postoji sigurna metoda prevencije karcinoma prostate. Ipak, čini se da je izvjesnim metodama prevencija moguće smanjiti rizik od pojave karcinoma prostate.

U mjere prevencije spadaju: način ishrane, primjene nekih hemijskih materija i vitamina, kao i određenih lijekova (finasterid, androgeni hormoni). Primarna prevencija ima za cilj da smanji incidenciju karcinoma, a sekundarna prevencija treba da uspori njegov razvoj.

Način ishrane

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da je karcinom prostate 10-100 puta češći u SAD i Zapadnoj Evropi nego u zemljama Azije i, posebno, u zemljama Dalekog istoka. To je u suprotnosti sa činjenicom da 30-40% muškaraca starijih od 50 godina ima u prostati histološka ognjišta karcinoma i u zemljama sa malom kliničkom učestalošću karcinoma prostate (Kapan, Kina). Iz toga se može izvesti zaključak da različiti faktori sredine, a naročito ishrana mogu da utiču na razvoj prekanceroznih lezija u klinički karcinom prostate.

Tipična ishrana Japanaca sastoji se od pirinča, žutog i crvenog povrća, ribe i voća. U mnogim zemljama Azije takođe se dosta koristi zeleni čaj i produkti od soje, koji sadrže fitoestrogene (flavonoidi, izoflavonoidi). U soji se nalaze sastojci koji inhibiraju aktivnost 5-alfa reduktaze i tirozin-kinaze, a svojim estrogenim dejstvom mogu da utiču na razvoj hormono-zavisnog karcinoma

prostata. Smatra se da ishrana u zemljama Mediterana (paradajz, maslinovo ulje, riba, povrće) također smanjuje rizik od razvoja karcinoma prostate.

Tipična ishrana na Zapadu sadrži malo biljnih vlakana, koja inače imaju protektivno dejstvo. Mnogi autori smatraju da ishrana bogata životinjskim mastima povećava rizik od karcinoma prostate, ali su rezultati ispitivanja protivrečni. Ravery (2004) navodi da je od 11 prospektivnih studija samo jedna pokazala da neki sastojci životinjskih masnoća mogu biti povezani sa karcinomom prostate. Smatra se da omega-6 masne kisjeline povećavaju rizik od karcinoma prostate, dok ga omega-3 masne kisjeline smanjuje.

Sve češće se ističe da antioksidantna sredstva imaju potencijalno protektivno dejstvo na razvoj karcinoma. Ispitivanja zaštitnog dejstva vitamina A i C dala su protivrečne rezultate. Za vitamin E, selen i likopen se smatra da imaju hemoprotektivno dejstvo. Dosadašnji rezultati ukazuju da njihova uloga u primarnoj prevenciji karcinoma prostate zaslužuje dalje ispitivanje.

U placebo kontrolisanoj studiji 974 muškarca pokazalo se da dnevni unos 200 mikrograma selena smanjuje rizik od pojave karcinoma prostate za 63% u poređenju sa placebom, u toku kontrolnog perioda od prosječno 2,5 godina (Clark i sar., 1998). U placebo-kontrolisanoj finskoj studiji ispitivan je uticaj 50mg alfa-tokoferola (forma vitamina E) i beta-karotena kod 29.133 muškaraca. U toku prosječnog praćenja od 6,1 godina mortalitet od karcinoma prostate bio je za 41% manji u muškaraca koji su primali 50 mg alfa-tokoferola (Heinonen i sar., 1998). I podaci o značaju vitamina D su ohrabrujući, ali su ispitivanja sprovedena na malom broju ispitanika.

„Lycopen“ je materija iz familije karotenoida, mada se u organizmu ne transformiše u vitamin A. Likopen se u znatnim količinama nalazi u paradajzu, kajsijama, lubenici i grejpfrutu. U mnogim ispitivanjima nađena je korelacija između unošenja likopena i smanjenog rizika odkarcinoma prostate (Kinsky, 1998).

Liječenje biljnim preparatima više se koristi kao komplementarno liječenje uz ostalu terapiju. U SAD su bili naročito

popularni PC SPES i SPES. Ovi biljni produkti mogu da smanje nivo PSA, pa se koriste i kao alternativa za konvencionalno hormonsko liječenje kod bolesnika sa rastućim nivoom PSA poslije primarne terapije. Međutim, ovi preparati su povučeni iz upotrebe u SAD (februara 2002) zbog nalaza nedeklarisanih sastojaka (Warfarin i alprazolam).

MEDIKAMENTNA PROFILAKSA

Prevenција karcinoma prostate moguća je samo na bazi poznavanja biomolekulskih promjena koje se nalaze u osnovi karcinogeneze. Pošto je poznavanje molekulske biologije karcinoma prostate još nedovoljno sasvim je razumljivo zašto je prevenција samo daleki ideal kojem se teži. Mogućnosti savremene medicine u tom pogledu su veoma ograničene.

Za medikamentnu prevenciju karcinoma prostate koriste se neki lijekovi, ali se njihova upotreba više zasniva na eksperimentalnim nalazima, epidemiološkim studijama i teorijskim pretpostavkama nego na nesumnjivo dokazanoj profilaktičkoj vrijednosti. Već je pomenut preventivni značaj antioksidantnih vitamina (A, C, E), selen i likopena. Velika pažnja posvećena je poslednjih godina inhibitorima 5—alfa reduktaze i, u novije vrijeme, androgenim hormonima. Rezultati hemoprevencije karcinoma prostate ovim lijekovima izneti su u ovom poglavlju.

Preventivna vrijednost finasterida

Hemoprevencija karcinoma prostate zasniva se na činjenici da inhibitori 5-alfa reduktaze (finasteride, dutasteride) sprečavaju konverziju testosterona u aktivni androgen: dihidrotestosterone (DHT). Pretpostavlja se da smanjen nivo DHT u prostati smanjuje rizik od razvoja karcinoma prostate. „Prostate Cancer Prevention Trial“ (PCPT) je testirao ovu hipotezu u grupi od preko 18.000 muškaraca sa normalnim digitorektalnim pregledom (DRE) i nivoom

PSA manim od 3 ng/ml. U toku sedmogodišnjeg ispitivanja muškarci su randomizirani da dobijaju 5 mg finasterida (Proscar^R) dnevno, ili placebo. Sistematske biopsije su rađene kod svih pacijenata na kraju ispitivanja, a u slučaju pojave abnormalnosti DRE ili PSA odmah poslije otkrivanja abnormalnosti. Rezultati PCPT (Thompson i sar., 2003) izazvali su burnu diskusiju, pa i neka pogrešna tumačenja.

Grupi muškaraca koja je primala 5 mg/d finasterida (F grupa) učestalost karcinoma prostate bila je 18,4%, dok je u placebo grupi (P grupa) bila 24,4%. U analizi rezultata iznenadio je nalaz da je u placebo grupi karcinom prostate bio 4 puta češći od očekivane učestalosti. Procenjuje se da je rizik od razvoja karcinoma prostate kod muškaraca starijih od 50 godina 16,7% (svaki 6.), dok je u placebo grupi otkriven u 24,4%.

Većina karcinoma otkrivenih u PCPT bila je niskog ili umjerenog stepena maligniteta i klinički lokalizovanog tipa. Međutim, karcinomi visokog stepena maligniteta (Gleason 7-10) bili su češći (6,4%) u F grupi nego u P grupi (5,1%). Odmah se postavilo pitanje da li finasterid favorizuje pojavu „high-grade“ tumora, što bi govorilo protiv njegove primjene za hemoprevenciju karcinoma prostate.

Poznato je, međutim, da liječenje hormonima izaziva promjene u citoarhitektonici kancerskog tkiva, koje čine da tumor izgleda više stepena maligniteta. U okviru Svetkse zdravstvene organizacije (WHO) je postignut konsenzus protiv procjene Gleasonovog skora poslije liječenja (Algaba i sar., 1996). Zbog toga se prognoza karcinoma poslije primjene finasterida ne može sa sigurnošću procjenjivati na bazi Gleasonovog skora, koji je podložen arteficialnim promjenama. Finasterid smanjuje nivo PSA u serumu za najmanje 50%, što treba imati u vidu pri tumačenju rezultata.

Povećana učestalost „high-grade“ karcinoma u F grupi nađena je samo u prvoj godini ispitivanja. Da finasterid izaziva pojavu „high-grade“ karcinoma oni bi bili sve češći u toku sedmogodišnje primjene finasterida, što nije bio slučaj (Roehrborn, 2003). Izneta je i pretpostavka da finasterid inhibira razvoj karcinoma niskog stepena maligniteta, dok ne utiče na „high-grade“ tumore, koji su

DHT-nezavisni. Ispituje se i mogućnost indukcije mutacije androgenih receptora. Nema još definitivnog odgovora na pitanje zašto je u F grupi nađena nešto veća učestalost „high-grade“ karcinoma (1,3%) i koji je značaj ovog statističkog nalaza. Potrebna su dalja klinička i laboratorijska ispitivanja koja treba da odgovore na ova pitanja (Ravery, 2004).

„Prostate Cancer Prevention Trial“ (PCPT) završava se biopsijom prostate kod svih ispitanika, uključujući i one sa normalnim DRE i PSA. S tim u vezi postavlja se pitanje da li su karcinomi otkriveni završnom biopsijom biološki i klinički signifikantni. U studiji je otkriveno ukupno 1950 karcinoma, od kojih je 944 (48%) otkriveno završnom biopsijom (na kraju ispitivanja). Za 1006 karcinoma (52%) otkrivenih u toku studije zahvaljujući porastu PSA ili pojavi abnormalnog DRE može se smatrati da su klinički signifikantni. Završnom biopsijom nađeno je 15,4% „high-grade“ karcinoma (Gleason 7-10), za koje se smatra da imaju agresivno biološko ponašanje. Gleasonov skor 2-4 nađen je u samo 75 (3,8%) karcinoma. Može se zaključiti da minimum od 90% karcinoma otkrivenih u PCPT ispunjava kriterijume kliničke značajnosti (Thompson i sar., 2003).

Neželjena dejstva dugotrajne primjene finasterida zabeležena su u seksualnoj i urogenitalnoj sferi, ali su bila česta i u placebo grupi. U F grupi smanjen libido i erektilnu disfunkciju imalo je 6% više muškaraca, a smanjen volumen ejakulata 13% više nego u P grupi. I ginekomastija je bila češća u F grupi (4,5% prema 2,8%). Urogenitalne komplikacije bile su češće u placebo grupi. Epizode urinarne retencije bile su ređe za 1/3, a potreba za TURP bila je smanjena za oko 50% u F grupi. Finasterid je značajno smanjio pojavu prostatitisa, poremećaje mokrenja („urgency/frequency syndrome) i urinarne infekcije.

Na bazi nalaza iz PCPT može se zaključiti kome treba preporučiti prevenciju finasteridom. Većina muškaraca sa karcinomom prostate nema poznate faktore rizika za pojavu oboljenja. Korist od hemoprevencije finasteridom je dvostruka. Prvo, finasterid smanjuje rizik od pojave karcinoma za oko 25%.

Drugo, volumen prostate se smanjuje za 25%, pojava retencije mokraće za oko 30%, a potreba za TURP za oko 50%. Ako u anamnezi preovlađuju urinarni simptomi finasterid značajno smanjuje njihovu učestalost. Jedino kod seksualno aktivnih muškaraca rizik od seksualne disfunkcije može biti razlog za odustajanje od hemoprevencije finasteridom. Kod Afro-Amerikanaca finasterid smanjuje rizik od pojave karcinoma prostate za 21%, a kod muškaraca sa pozitivnom porodičnom anamnezom za 19%. Zato ovim muškarcima treba preporučiti hemoprevenciju finasteridom.

Preventivno dejstvo statina

Od drugih lijekova koji smanjuju rizik od pojave karcinoma prostate treba pomenuti statine. Statini su lijekovi koji regulišu nivo holesterola. Poznato je da sinteza polnih hormona prolazi od holesterola i acetata. Ispitivanja (Johns Hopkins University) su pokazala da redovno uzimanje statina ne samo što snižava nivo holesterola u krvi već i znatno smanjuje rizik od pojave karcinoma prostate. Kod muškaraca koji godinama uzimaju statine rizik od pojave karcinoma prostate smanjuje se za više od 50%. Pravu korist od primjene statina treba da pokažu multicentrične, randomizovane, placebo-kontrolisane studije na velikom broju muškaraca.

Prevenција karcinoma prostate androgenim

Poznato je da adrogeni hormoni stimulišu rast već postojećeg karcinom prostate i da je androgena deprivacija kamen temeljac liječenja odmaklog i diseminovanog karcinoma prostate. Zato se postavlja pitanje da li je prevencija karcinoma prostate primjenom androgena eksperimentalni paradoks, ili je klinička realnost (Algerte-Genin i sar., 2004). Takođe je važno znati da li supstituciona terapija androgenima kod zdravih muškaraca može da indukuje rast karcinoma prostate.

Muškarci u senijumu često pate od sindroma parcijalnog androgenaog deficita („partial androgen deficiency of aging male“,

PADAM), koji se ispoljava simptomima kao što su: smanjen libido, erektilna disfunkcija, gubitak mišićne mase, osteoporoza, smanjena kognitivna funkcija i sklonost depresiji. Supstitucionalna terapija testosteronom otklanja ove simptome, ali se rijetko sprovodi zbog straha od karcinoma prostate. Za razumijevanje mogućeg značaja androgena za prevenciju karcinoma prostate potrebno je poznavanje nekih fundamentalnih saznanja (Algerte – Genini, 2004).

Uticaj androgena na prostatu

Djelujući preko androgenih receptora testosteron, odnosno njegov aktivni intracelularni derivat dihidrotestosteron (DHT), ima ključni značaj za razvoj i održavanje normalnog anatomo-fiziološkog stanja prostate. Androgeni imaju ključni značaj za rast i diferencijaciju prostate. Fiziološko dejstvo obuhvata kompleksnu interakciju više hormona, faktora rasta i njihovih receptora i, sa druge strane, različitih ćelija koje čine prostatu. Ekspresija faktora rasta od strane stromalnih, epitelnih i neuroendokrinih ćelija je značajna za diferencijaciju i rast prostate. Eksperimenti sa izolovanim ćelijama prostate pokazali su da DHT nije direktno odgovoran za proliferaciju epitelnih ćelija. DHT nije direktno odgovoran za proliferaciju ćelija normalne, hiperplastične i kancerozne prostate. Za neke hormone (insulin, prolactin, glikokortikoidi) i faktore rasta nađeno je da ispoljavaju direktno mitogeno dejstvo na normalne ćelije prostate (pacova). U normalnoj prostati rast epitelnih ćelija zavisi od sadejstva više faktora koji indukuju proliferaciju.

Značaj androgenih hormona za diferencijaciju ćelija prostate dokazan je nizom ispitivanja. Diferencijacija ćelija prostate je uslovljena aktivacijom velikog broja gena poslije vezivanja DHT za androgeni receptor. Može se zaključiti da androgeni učestvuju u diferencijaciji epitelnih ćelija prostate, a da ne ispoljavaju direktno mitogeno dejstvo.

Interakcija stromalnih i epitelnih ćelija je bitna za rast i diferencijaciju prostate. U normalnoj prostati rast epitelnih ćelija

zavisi od više faktora rasta, koje luče stromalne ćelije (parakrini efekt). Pod dejstvom androgena stromalne ćelije luče fibroblastni faktor rasta FGF-7 i FGF-10, koji indukuju proliferaciju epitelnih ćelija prostate. Međutim, maligne epitelne ćelije rastu nezavisno od strome. Osim ovog mehanizma vjerovatno je da postoje i drugi načini dejstva androgena na epitelne ćelije prostate.

Nivo testosterona i karcinom prostate

Nivo testosterona smanjuje se sa starenjem (PADAM), dok naprotiv, učestalost karcinoma prostate raste. Određivanja nivoa ukupnog testosterona kod bolesnika sa karcinomom prostate dala su kontroverzne rezultate. U nekim ispitivanjima nađeni su niski nivoi testosterona u serumu bolesnika sa karcinomom prostate. To naročito važi za slobodni testosteron. U poređenju sa zdravim muškarcima iste starosti kod bolesnika sa karcinomom prostate nađeni su niski nivoi slobodnog testosterona. Hoffman i sar. (2000) našli su da pacijenti sa niskim slobodnim testosteronom imaju veći procenat pozitivnih biopsija (43% prema 22%), kao i povećan broj biopsija sa Gleasonovim skorom 8-10. Međutim, pomenuti autori nisu našli promjenu nivoa ukupnog testosterona. U skladu sa ovim nalazima autori ističu mogućnost da nivo slobodnog testosterona može biti marker agresivnosti karcinoma prostate (Hoffman, 2008). Čini se da niski nivoi testosterona postoje kod muškaraca sa tumorima visokog stepena maligniteta, dok su normalni nivoi prisutni kod pacijenata sa umjerenom diferenciranim tumorima. Bioaktivnost testosterona je obrnuto proporcionalna volumenu i stepenu maligniteta karcinoma. Niski nivoi testosterona su prediktor agresivnosti karcinoma prostate.

Disregulacija ćelija poslije androgene deprivacije

Androgena deprivacija izaziva privremenu regresiju karcinoma indukcijom apoptoze epitelnih ćelija. Povoljna reakcija je prolazna jer karcinom neminovno postaje androgeno-nezavisan i njegova progresija dovodi do širenja, metastaziranja i neminovne smrti bolesnika. Mnogobrojna ispitivanja posvećena su pitanju da li je androgena deprivacija odgovorna za evoluciju karcinoma u androgeno-nezavisno stanje.

Molekulski mehanizmi razvoja androgene nezavisnosti su kompleksni i još nepotpuno poznati. Jedna od posledica androgene deprivacije je selekcija ćelija koje su sposobne da reaguju i na kastracione nivoe androgena. Amplifikacija gena androgenog receptora nađena je u oko 30% karcinoma. Mutacija androgenog receptora čini ga hipersenzitivnim, tako da njegovu aktivaciju izaziva čitav niz steroidnih hormona, pa čak i materije sa antiandrogenim dejstvom mogu biti aktivatori. Neki faktori rasta (IGF, EGF, KGF) mogu da aktiviraju androgeni receptor i u odsustvu androgena. Opisana je i amplifikacija receptornog gena u ćelijama prostate lišenih steroida.

Mnogi intracelularni molekuli učestvuju u transdukciji signala neophodnih za aktivaciju različitih gena. Hormonski receptori poslije aktivacije DNA i pokreću proces transkripcije gena. Nađeno je više koaktivatora može da reaguje sa androgenim receptorima što ima za posledicu optimalnu aktivaciju transkripcije. Tako, na primer, koaktivator „Tip60“ (histone acetyltransferase) direktnom interakcijom sa androgenim receptorom pojačava njegovu transkripcionu aktivnost (Brody i sar., 1999). Izvjesno je da u stanju androgene deprivacije dolazi do adaptacije ćelija koje postaju sposobne da funkcionišu bez signala regulisanih androgenima. I drugi putevi transdukcije signala mogu da aktiviraju androgeni receptor u odsustvu androgena.

Jedna od karakteristika androgeno-nezavisnih karcinoma je izražena neuroendokrini diferencijacija. Lučenjem različitih neuropeptida neuroendokrine ćelije učestvuju u malignoj

transformaciji, proliferaciji i metastaziranju. Nedostatak androgena stimulira neuroendokrinu diferencijaciju, mada mehanizam ovih promjena nije jasan. Naprotiv, u androgeno-zavisnim karcinomima izgleda da je androgeni receptor direktno odgovoran za represiju neuroendokrine diferencijacije.

Androgena deprivacija indukuje i promjene ćelijskog ciklusa. U normalnim epitelnim ćelijama androgeni povećavaju nivo inhibitora „p27^{kip} cyclin dependent kinase“ i blokiraju ćelijski ciklus između G1 i S faze. Androgeni reguliraju ćelijski ciklus i putem interakcije sa dihidroksi-vitaminom D₃. Ovaj vitamin djeluje inhibitory na rast različitih ćelija, uključujući i ćelije karcinoma prostate. Istraživanja su pokazala da androgeni hormoni, dihidroksi-vitamin D₃ i receptori zahvaljujući bliskom sudejstvu doprinose regulaciji ćelijskog ciklusa.

Sve iznete činjenice ukazuju da androgeni nisu uzročnici („trigger“) procesa karcinogeneze u prostati. Iako androgeni pomažu rast već postojećeg karcinoma androgeni, sami po sebi, ne izazivaju malignu transformaciju ćelija prostate. Inicijacija karcinogeneze u prostati zavisi od drugih faktora, od kojih su mnogi za sada još nepoznati. Bolje poznavanje molekulske osnove razvoja i progresije karcinoma je u stalnoj ekspanziji i predstavlja osnovu za razvoj novih dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih metoda.

Značaj normalizacije nivoa androgena

Muškarci u senijumu imaju parcijalni deficit androgena (PADAM), koji je sve izrazitiji sa starenjem. Između 60. i 70. godina života ovaj deficit se procjenjuje na 22,6%, a poslije 80. godine iznosi 26%. Androgena supstitucija utiče veoma povoljno na manifestacije PADAM sindroma, ali muškarci sa karcinomom prostate ne smiju primati androgene, jer ovi hormoni pomažu progresiju već postojećeg karcinoma.

Niz zapažanja sugerira da se niski nivoi slobodnog testosterona nalaze u jasnoj korelaciji sa razvojem karcinoma prostate. Nizak nivo bioaktivnog testosterona je takođe u korelaciji sa agresivnošću

karcinoma. Niski nivoi bioaktivnog testosterona predstavljaju rizik od karcinoma prostate, jer izazivaju disregulaciju ćelijske diferencijacije. Niski nivoi slobodnog testosterona su takođe odgovorni za smanjenu ekspresiju PSA, što objašnjava njegov nizak nivo kod nekih bolesnika sa karcinomom prostate.

Supstituciona terapija androgenima kod muškaraca u senijumu može da normalizuje nivo testosterona i tako spriječi disregulaciju ćelija prostate. Rutinska primjena hormonske terapije u senijumu se ne preporučuje. Ako postoje klinički znaci androgenog deficita kod muškarca u senijumu koji utiču na kvalitet života, fizičku i mentalnu sposobnost opravdano je liječenje PADAM sindroma. Prije supstitucione terapije treba provjeriti jutarnji nivo testosterona u serumu. Ukoliko je ovaj nivo ispod donje granice za mlađeg muškarca (12 nmol/l) i nema kliničkih i laboratorijskih znakova karcinoma prostate može se primijeniti supstituciona terapija primjenom nekog preparata testosterona. U toku ovog liječenja svakih 6 mjeseci treba provjeravati nivo PSA u krvi i kontrolisati prostatu digito-rektalnom palpacijom. TRUS se izvodi po potrebi.

Nema dokaza da supstitucija androgenog deficita izaziva pojavu karcinoma prostate. U trideset studija o liječenju PADAM sindroma preparatima testosterona kod najvećeg broja liječenih (72%) nije nađeno povećanje PSA, niti pogoršanje simptoma oboljenja prostate ili povećan broj dijagnostikovanih slučajeva karcinoma prostate (Wang, 2002). Ipak treba biti oprezan jer su objavljeni slučajevi karcinoma prostate kod starih muškaraca u toku supstitucionog liječenja testosteronom (Rolf i Nieschlag, 1997). Retrospektivno ispitivanje starih muškaraca koji su u toku više godina dobijali testosteron pokazalo je da su simptomi BPH bili ređi nego u kontrolnoj grupi (Hajjar i sar., 1997). Da bi se sa sigurnošću isključio rizik od razvoja karcinoma prostate u toku supstitucionog liječenja testosteronom potrebno je randomizovano ispitivanje 6000 muškaraca u toku 4 godine, u vidu multicentrične, placebo-kontrolisane studije (Wang, 2002)

U kliničkoj primjeni za liječenje PADAM koriste se različiti preparati testosterona. Oni se mogu davati parenteralno, oralno,

transdermalno ili u vidu supkutanih implantata (svakih 4-5 mjeseci). Estri testosterona daju se i.m. svake 2-3 nedjelje u vidu i.m. injekcija. Njihov nedostatak je što daju suprafiziološke nivoe testosterona prvih dana liječenja, a pri kraju ovog perioda pad može biti u hipogonadnom nivou. Adriol^R se daje oralno 3-4 puta dnevno po 40 mg prve tri nedjelje. Doza održavanja je 40-120 mg dnevno, uz povremeno određivanje jutarnjih nivoa serumskog testosterona. Za transdermalnu aplikaciju testosterona služe flasteri koji se lijepe za obrijanu kožu skrotuma ili na druge djelove kože. Mogu da izazovu kontrakti dermatitis ili alergijske reakcije.

Značaj dehidroepiandrosterona

Eksperimentalno je kod pacova dokazano da dehydroepiandrosteron (DHEA) ima preventivno dejstvo u pogledu razvoja karcinoma prostate. DHEA je primarni steroidni prekursor i androgenih i estrogenih hormona. Smanjenje nivoa DHEA u starosti nađeno je kod niza oboljenja (dijabetes, gojaznost, Alzheimerova bolest, demencija, kardiovaskularne bolesti itd.). Suplementacija DHEA utiče povoljno na kardiovaskularni i skeletni sistem, na kožu, centralni nervni i imunološki sistem. DHEA značajno poboljšava erektilnu funkciju, libido i orgazam (Reiter, 2001). Svi ovi efekti su zapaženi tek poslije 16 nedjelja liječenja.

DHEA inhibira karcinogenezu u prostati pacova i proliferaciju ćelijskih linija humanog karcinoma prostate. Neki istraživači su našli da su nivoi DHEA i njegovog sulfata (DHEAS) niži kod muškaraca koji imaju karcinom prostate u poređenju sa zdravim kontrolnim osobama. Hipoteza o preventivnom dejstvu DHEA na karcinogenezu u prostati nije provjerena kod ljudi. Dugotrajno liječenje starih muškaraca primjenom DHEA (25-50 mg/d u toku 12 mjeseci) nije značajno povećano nivo PSA u krvi, niti je uticalo na izgled supektnih lezija nađenih pri ultrazvučnom pregledu prostate (Genazzani, 2004). Kod starih muškaraca sa deficitom testosterona nivo ovog hormona je značajno porastao pod dejstvom DHEA. Takođe je nađeno značajno povećanje slobodnog testosterona, DHT,

estrone i estradiola. Istaknuta je pretpostavka da je u pitanju „metabolism on demand“. To znači da se testosteron stvara iz DHEA po potrebi, kada se smanji nivo testosterona u krvi.

Opadanje nivoa DHEA i DHEAS u starosti je paralelno razvoju i progresiji niza oboljenja karakterističnih za senijum. Dosadašnje praktično iskustvo govori u prilog upotrebe DHEA u starosti pod uslovom da se poštuju pravila endokrinologije o upotrebi hormona, uz medicinsku kontrolu bolesnika. U mnogim zemljama ne postoje komercijalni preparati DHEA, dok se u SAD nalazi u nizu nutritivnih suplemenata, kojise dobijaju po relativno niskoj cijeni, bez recepta i medicinske kontrole.

Nadoknada testostrona indikovana je u senijumu kod muškaraca koji ispoljavaju znake „late-onset“ hipogonadizma. DHEA se nadoknađuje pri utvrđenom deficitu ovog hormona u serumu. Njihova upotreba može biti komplementarna, ako su nivoi oba hormona smanjeni (Hargreave i sar., 2006). U zavisnosti od visine, težine i bazalnih vrijednosti DHEA daju se oralne doze 15-50 mg DHEA, ujutro. Doziranje se podešava tako da se DHEA održava na nivou koji postoji kod zdravog muškarca starosti 25-30 godina (4-5 ug/ml). To se postiže povremenim određivanjem nivoa DHEA u krvi 3-5 sati poslije oralnog unošenja. Efekat suplementacije DHEA može se vidjeti poslije nekoliko nedjelja, a dostiže vrhunac poslije 6 mjeseci (Gordon, 2007).

Za vrijeme davanja DHEA potrebno je redovno kontrolisanje bolesnika. U neželjena dejstva spadaju: izraziti porast težine, pojava edema, impotencija i ginekomastija. Neželjena androgena dejstva su masna koža, akne i neprijatan miris znoja. Zbog porasta DHT može se pogoršati androgena alopecija. Nervoza, poremećaji sna i srčana aritmija mogu biti prvi zanci predoziranja. Pri pojavi neželjenih dejstava treba prekinuti davanje DHEA.

Može se zaključiti da upotreba testosterona i DHEA kao sredstva za prevenciju karcinoma prostate kod ljudi nije ispitana u mjeri dovoljnoj za kliničku primjenu. Eksperimentalna i klinička ispitivanja su nesumnjivo opravdana, pošto je utvrđeno da

održavanje fiziološkog nivoa testosterona može nepovoljno da utiče na razvoj karcinoma prostate (Algerte-Genin, 2006).