

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Marko Mihajlović

**ANALIZA TRENDI POJAVNOSTI RAKA PROSTATE
U ISTARSKOJ ŽUPANIJI**

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Marko Mihajlović

**ANALIZA TRENDA POJAVNOSTI RAKA PROSTATE
U ISTARSKOJ ŽUPANIJI**

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Izv. prof. prim. dr. sc. Vanja Tešić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 21. lipnja 2019. na Medicinskom fakultetu u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Branko Kolarić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. izv. prof. dr. sc. Vanja Vasiljev, dipl. san. ing.
3. doc. dr. sc. Lovorka Bilajac, dipl. san. ing.

Rad sadrži 27 stranica, 8 slika, 1 tablicu, 14 literaturnih navoda.

ZAHVALE

Ovim bih se putem želio zahvaliti svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Vanji Tešić, na pomoći u prikupljanju potrebnih podataka i stručnom savjetovanju u pisanju i oblikovanju ovog diplomskog rada.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija	3
1.2. Etiologija i čimbenici rizika	5
1.3. Simptomi i znakovi	7
1.4. Dijagnostika i probir.....	7
1.5. Patologija, stupnjevanje i prognoza.....	10
1.6. Terapija.....	11
2. SVRHA RADA	13
3. MATERIJALI I POSTUPCI.....	14
4. REZULTATI	15
5. RASPRAVA.....	19
6. ZAKLJUČAK.....	21
7. SAŽETAK	22
8. SUMMARY.....	23
9. LITERATURA	24
10. ŽIVOTOPIS.....	27

SKRAĆENICE I AKRONIMI

YLL – izgubljene godine života (*engl. years of life lost*)

PSA – prostata-specifični antigen (*engl. prostate-specific antigen*)

IGF – inzulinu sličan čimbenik rasta (*engl. insulin-like growth factor*)

BHP – benigna hiperplazija prostate (*engl. benign prostate hyperplasia*)

PIN – prostatička intraepitelna neoplazija (*engl. prostatic intraepithelial neoplasia*)

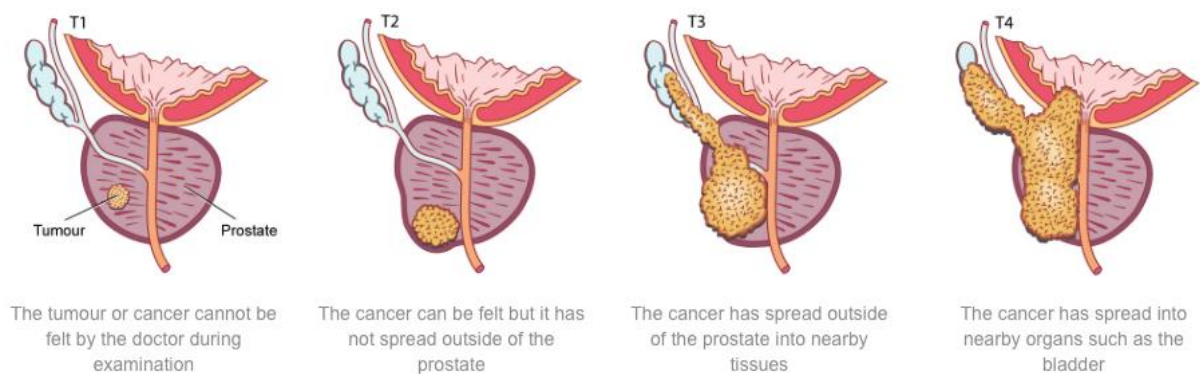
ASAP – atipična mala acinarna proliferacija (*engl. atypical small acinar proliferation*)

1. UVOD

Prostata je žlijezda muškog spolnog sustava koja je smještena ispred rektuma i između mokraćnog mjehura i penisa. Rak prostate je maligni tumor koji se danas nalazi na prvom mjestu prema učestalosti u muškoj populaciji, a slijede ga rak pluća i kolorektalni karcinom. Unatoč ovakvoj rasprostranjenosti, u brojnih pacijenata on ne stvara simptome i nije uzrok njihove smrt. Jedan od glavnih čimbenika rizika je uznapredovala dob (medijan iznosi 72 godine), ali i pozitivna obiteljska anamneza na rak prostate ili dojke. U Ujedinjenom Kraljevstvu 36% slučajeva dijagnosticirano je u 75-godišnjaka, dok je samo 1% pacijenata dijagnosticirano prije 50-te godine. Afroamerikanci imaju povećan rizik od pojave bolesti, kao i povišene stope uznapredovalih oblika raka prostate. Amerikanci azijskog podrijetla manje su zahvaćeni ovom bolešću od ostatka populacije (1,2).

Ukoliko su otac ili brat bolovali od raka prostate, osoba ima 2 do 3 puta veću vjerojatnost za razvoj iste bolesti, a ako je bolovalo troje članova uže obitelji, vjerojatnost se penje na čak 10 puta veću u odnosu na nekoga bez pozitivne obiteljske anamneze. Rizik povisuje i prehrana bogata mastima (1).

Iako su mnogi pacijenti asimptomatski, oboljeli se najčešće žale na poteškoće s mikcijom, uključujući otežan početak mokrenja uz naprezanje, povećanu frekvenciju, i nikturiju. No svi navedeni simptomi mogu se javiti i kod benigne hiperplazije prostate, koja se javlja u istim dobnim skupinama. Rak prostate uglavnom metastazira u regionalne limfne čvorove i kosti, dok metastaze u pluća, jetru i druge visceralne organe nisu toliko uobičajene. Kako je aksijalni skelet najčešća lokacija metastaza, pacijenti se mogu javiti s bolovima u leđima ili patološkim frakturama (1).



Slika 1. Prikaz tipične lokalizacije i procesa širenja raka prostate (preuzeto s <https://sunshinecoasturology.com.au/useful-info/urological-conditions/what-is-prostate-cancer/>)

Globalna incidencija raka prostate 2015. godine iznosila je 1,6 milijuna novooboljelih, s dobnom standardiziranom stopom incidencije od 56,7/100.000 muškaraca. Od njega je umrlo 366.000 muškaraca, a dobnom standardizirana stopa smrtnosti iznosila je 14,2/100.000. U 29 zemalja svijeta bio je vodeći uzrok smrti od raka u muške populacije. Nalazio se na 12. mjestu prema izgubljenim godinama života (YLLs) (2).

Rak prostate je posebno učestao u razvijenim zemljama. Vjerojatnost za dijagnozu ovog raka do 79. godine iznosi 1 u 47 u zemljama niskog do srednjem sociodemografskog indeksa, a čak 1 u 6 u zemljama visokog sociodemografskog indeksa, prema podacima iz 2016. godine. Dobno standardizirane stope incidencije 40 su puta više u Afroamerikanaca u SAD-u (najrizičnija skupina) u usporedbi s Azijatima koji žive u zemljama svog podrijetla (skupina najnižeg rizika). Pretpostavlja se da su razlozi za ovakvu globalnu varijabilnost s jedne strane razlike u dijagnostici, a s druge utjecaj okoliša i stila života. Potonje potvrđuju i migracijska istraživanja (3).

Incidencija raka prostate u SAD-u se postupno povećavala kroz drugu polovicu 20. stoljeća. Taj se porast povezuje s produljenjem očekivanog trajanja života, i samim time

većim brojem starijih muškaraca u riziku, s obzirom da incidencija raste s dobi. Pedesetogodišnji Amerikanac ima 40% vjerojatnost da razvije ovu bolest tijekom ostatka svog života, 16% šanse da razvije kliničke simptome, a 2.9% vjerojatnosti da umre od raka prostate. Povećanoj incidenciji pridonio je i probir na prostata-specifični antigen (PSA), glikoprotein koji proizvode i benigne i maligne stanice prostate. Probir na PSA detektirao je velik broj prevalentnih slučajeva asimptomatskih pacijenata. Većina slučajeva raka prostate danas se detektira na temelju povišenja serumskog PSA, dok je prostata palpatorno uredna. Mjerenje serumskog PSA može biti korisno u dijagnosticiranju i stupnjevanju raka prostate, praćenju odgovora na terapiju, kao i detektiranju recidiva prije nego on postane klinički uočljiv (1).

Na ljudskoj su prostati pronađeni receptori za vitamin D₃, koji potiče apoptozu i diferencijaciju stanica, a smanjuje proliferaciju, invazivnost i mogućnost metastaziranja. Rizik od raka prostate povisuje se u muškaraca koji su nedovoljno izloženi sunčevim zrakama, ili su patili od deficijencije vitamina D u ranoj dobi. Kod neuspjeha deprivacije androgena, druga bi linija terapije mogao biti vitamin D (1).

Najviša godišnja incidencija raka prostate zabilježena je 1993. godine i iznosila je 350,000. 2015. se godine incidencija procjenjuje na 220,000 američkih muškaraca, a broj umrlih na 27,540. Unatoč porastu incidencije posljednjih godina, stopa smrtnosti je u postupnom padu od 1990. godine. Od 2007. do 2011. stopa smrtnosti na 100,000 smanjila se za 3.2%, iako se starija populacija povećala (1,4).

1.1. Epidemiologija

Riječ je o najčešćem raku muške populacije, ispred raka traheje, bronha i pluća te kolorektalnog karcinoma. Preko 80% pacijenata dijagnosticirano je u dobi iznad 65 godina. No, samo 10% muškaraca s rakom prostate i umire od te bolesti. Nalazi obdukcije pacijenata

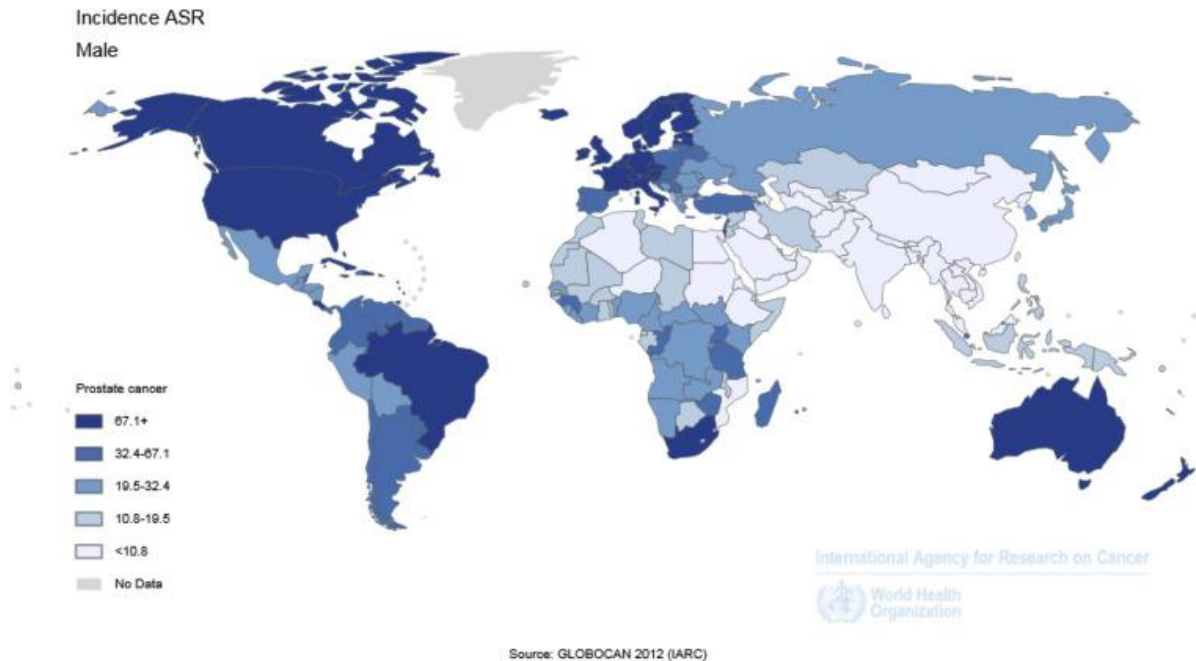
u dobi od 70 do 79 godina ukazuju na postojanje raka prostate u 39% slučajeva, a taj se broj penje na 43% u 80-godišnjaka. Incidencija i stope smrtnosti variraju među različitim dijelovima svijeta. U SAD-u je 2006. godine zabilježeno 234,460 novih slučajeva i 27,350 smrti. Rak prostate je činio 18.23% slučajeva malignoma genitourinarnog trakta (1,2). Prema istraživanju, rak prostate u Korejaca prezentira se težim karakteristikama u odnosu na bolest u Amerikanaca. Niži je udio lokaliziranih oblika tumora, a u pacijenata su zabilježene više vrijednosti PSA, kao i viši stupnjevi tumora prema Gleasonovoj ljestvici u svim dobnim skupinama (5). Incidencija raka prostate u Iranu iznosi 9.6 na 100,000. U Ujedinjenom Kraljevstvu svake je godine dijagnosticirano 35,000 novih slučajeva, a 10,000 umire od tog malignoma (1).

Rizik od nastanka ovog raka raste od dobi od 50 godina u bijelaca s negativnom obiteljskom anamnezom, a od 40 godina u osoba crne rase i u onih s užitim članom obitelji (otac, brat) oboljelim od ove bolesti. Međutim, za razliku od drugih malignoma, rak prostate nema svoj vrh incidencije u određenoj dobi, a od početka uporabe PSA u dijagnostici medijan detekcije spustio se na oko 60 godina (4).

Najviša je incidencija raka prostate u svijetu zabilježena u Afroamerikanaca, koji imaju 9.8% šanse za razvoj te bolesti tokom života. Incidencija u Afroamerikanaca je 1.6 puta veća u odnosu na bijelce, za razliku od Japanaca i Kineza, čije su stope najniže. Iako Japanci u SAD-u imaju više stope u odnosu na stanovništvo Japana, one su i dalje dvostruko niže u odnosu na bijele Amerikance. Smatra se kako kombinacija prehrane, hormonskih čimbenika i genetike rezultira ovom varijabilnošću. Socioekonomski status, s druge strane, ne pokazuje utjecaj na incidenciju raka prostate (4).

Promatrano geografski, incidencija raka prostate najviša je u Skandinavskim zemljama (22 slučaja na 100,000), a najniža u Aziji (5 a 100,000). Rizik može biti obrnuto proporcionalan izloženosti ultraljubičastom zračenju, s obzirom da se incidencija povećava s

većom udaljenošću od ekvatora. Ipak, istraživanja pokazuju vrlo visoke stope incidencije raka prostate u populacijama afričkog podrijetla, poput Jamajčana (4).



Slika 2. Geografski prikaz incidencije raka prostate u svijetu 2012. godine koristeći dobno standardizirane stope (preuzeto s

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2287888216300034>)

1.2. Etiologija i čimbenici rizika

Smatra se kako je etiološki čimbenik koji pridonosi nastanku raka prostate povećan unos kalcija u organizam, koji snižuje razinu 1,25-dihidroksikolekalciferola, aktivnog oblika vitamina D (1). Istraživanje je pokazalo da su osobe koje su unosile veću količinu kalcija putem povećane konzumacije mliječnih proizvoda imale veći rizik od razvoja raka prostate. Od ukupno 20,885 ispitanika u njih 1,012 je detektirana ova bolest, a u istih je ispitanika zabilježena i povećana konzumacija kalcija i mliječnih proizvoda (6). Uz kalcij, rizik od raka prostate povećava i konzumacija mesa, kao i povišena razina inzulinu sličnog čimbenika rasta (IGF) (1,4).

Muškarci čiji su prvi srodnici oboljeli od raka prostate imaju otprilike dvostruko veći rizik od razvoja iste bolesti za svoga životnog vijeka, a ukoliko su dva prva srodnika oboljela, rizik postaje deveterostruk. Premda je u slučaju etiologije ovog raka očigledna uloga nasljeđa, pravi nasljedni oblik raka prostate javlja se tek u manjem postotku muškaraca i to u ranijoj životnoj dobi, uglavnom ispod 55 godina (4).

Istraživanje je pokazalo da uz rasnu pripadnost i pozitivnu obiteljsku anamnezu, s uznapredovalim oblicima raka prostate korelaciju pokazuju i snižena konzumacija proizvoda od rajčice, unos visokih razina alfa-linolne kiseline, viši BMI, nedostatna tjelesna aktivnost, pušenje, konzumacija većih količina crvenog mesa, uz ranije spomenut visok unos kalcija. Međutim, istraživanja upućuju i na potencijalno protektivni učinak konzumacije brokule, cvjetače i kupusa (4).

Nekoliko velikih epidemioloških studija upućuje na povezanost između vazektomije i raka prostate. Prema njihovim rezultatima, vazektomija povisuje relativni rizik od oboljenja čak 1.85 puta, iako bez povećanja rizika od smrti od te bolesti (4). Rezultati istraživanja iz 2017. nisu pokazali statistički značajno povećanje rizika niti od obolijevanja, niti od smrti od raka prostate u vazektomiranih muškaraca (7). Supstitucijska terapija testosteronom također nije dokazan čimbenik rizika za razvoj ovog raka, premda se očekuju daljnja istraživanja u tom području (8). Glede povezanosti seksualne aktivnosti s razvojem raka prostate, zapaženo je da muškarci s frekvencijom ejakulacije većom od 21 mjesečno imaju 0.67 puta manji relativni rizik, međutim, nije isključen učinak nekoliko čimbenika zabune u rezultatima istraživanja, poput razlika u probiru na rak prostate i u stilu života ispitanika. Zamijećen je viši rizik od nastanka raka u muškaraca oboljelih od spolno prenosivih bolesti, i on može biti posljedica upalnih promjena u prostati, ali treba uzeti u obzir i razliku u kvaliteti probira kao moguć čimbenik zabune (4).

Kao čimbenik rizika za razvoj raka prostate ne smije se zaboraviti pušenje. Meta-

analizom je utvrđeno da sadašnji i bivši pušači imaju povećan rizik od nastanka i smrti od raka prostate, s najvišim rizikom od smrti u pojedinaca koji puše veće količine cigareta (9). Muškarci koji su s pušenjem prestali najmanje 10 godina pokazuju jednak specifični mortalitet od raka prostate kao i nepušači (4).

1.3. Simptomi i znakovi

Muškarci s rakom ograničenim na prostatu su često potpuno asimptomatski, s obzirom na predominantnu lokalizaciju raka u posteriornoj perifernoj zoni. Ukoliko je prisutna i benigna hiperplazija prostate (BHP), mogu se javiti opstruktivne tegobe mikcije.

Kao prvi znak lokalno uznapredovale bolesti najčešće se javlja opstrukcija otjecanja urina, ovaj put uzrokovana samim rakom, a ne BHP-om. Neki se muškarci mogu prezentirati i hematurijom, infekcijama urinarnog trakta, kao i dizuričnim tegobama koje su posljedica opstrukcije.

U kasnijim fazama bolesti osobe s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima mogu se javiti s obostranim edemima donjih udova. Koštane metastaze se uglavnom prezentiraju bolovima. Rijetko, kralježnične metastaze mogu vršiti kompresiju na kralježničnu moždinu i dovesti do slabosti donjih udova, pa i paralize (4).

1.4. Dijagnostika i probir

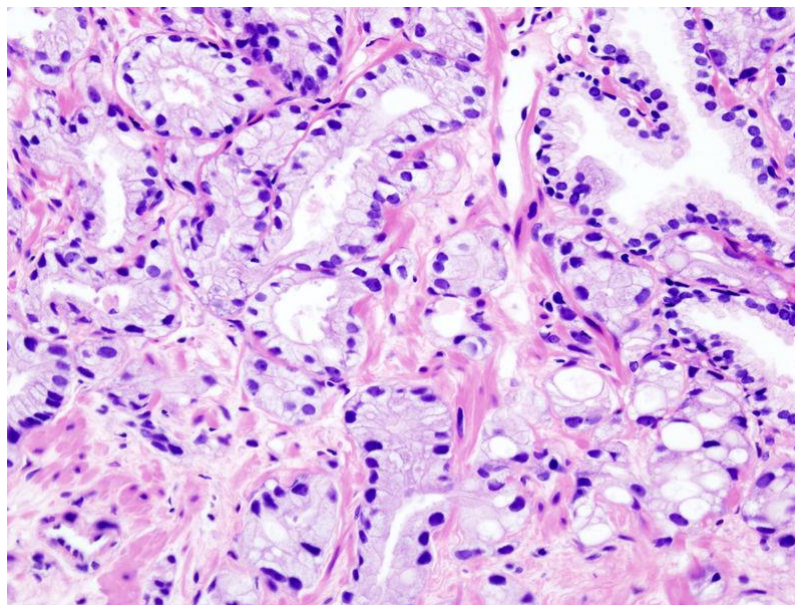
Digitorektalni pregled i probir na PSA rezultirali su ne samo povećanom učestalošću detekcije raka prostate, nego i njegovim dijagnosticiranjem u ranijim stadijima, u kojima je bolest potencijalno izlječiva. U prošlosti bi se ovaj rak uglavnom otkrivao s pojavom lokalnih simptoma ili simptoma i znakova udaljenih metastaza, kad bi bolest često prešla u neizlječivu fazu (4).

Digitorektalnim pregledom uočena induracija ili nodularnost prostate razlog je za posljedičnu biopsiju, međutim, na taj se način rak prostate otkrije u samo 15% do 25% slučajeva. Iako nedovoljno senzitivan u detekciji ovog tumora, pozitivan nalaz na digitorektalnom pregledu povećava rizik od raka peterostruko. PSA je serinska proteaza koju proizvodi epitel prostate, i potom se secernira u sjemenu tekućinu u velikim količinama. U serumu se njegova koncentracija povisuje u stanjima upale prostate, kod retencije urina, infekcija prostate, BHP-a, raka prostate i manipulacije prostate. Senzitivnost serumskog PSA iznosi 50% do 70%, ovisno o odabranoj razini PSA pri kojoj se pacijenta upućuje na biopsiju, no specifičnost nije velika, i usto ne omogućava razlikovanje indolentnog i agresivnog stadija bolesti (4).

Istraživanja su pokazala da bi za sprječavanje jedne smrti od raka prostate u razdoblju praćenja od 11 godina, trebalo izvršiti probir nad 1,055 muškaraca, i dijagnosticirati 37 slučajeva te bolesti (4). Iz brojnih je razloga probir na PSA kontroverzan. Protivnici probira ističu indolentan tijek ove bolesti, oslanjajući se na istraživanja koja tvrde da je probir minimalno ili uopće nije pridonio smanjenju opće smrtnosti i specifične smrtnosti od raka prostate. Također, navode kako pretjerana dijagnostika i terapija raka prostate narušavaju kvalitetu života pacijenata, jer se provode nepotrebne biopsije i izvode kirurški i radioterapijski zahvati koji za posljedicu imaju oštećenja urinarnih, seksualnih i intestinalnih funkcija (10).

Biopsija prostate je zlatni standard dijagnostike ovog tumora (11). Kad se postavi indikacija, izvodi se uglavnom ambulantno pod nadzorom transrektalnog ultrazvuka. Rizik od infekcije iznosi 1 na 200 pacijenata, ali u posljednje je vrijeme u porastu zbog *Escherichije coli* (*E.coli*) rezistentne na ciprofloksacin. Stoga određeni urolozi uzimaju rektalni bris na spomenute sojeve *E. coli* prije izvođenja biopsije, kako bi se prema potrebi prilagodila antibiotska profilaksa. Od ostalih nuspojava treba spomenuti hematuriju i hematokeziju, koje

su uobičajene 2 do 3 dana posljedično biopsiji, i hematospermiju, koja se može zadržati i 4 do 6 tjedana. Ukoliko je nalaz biopsije negativan, pacijenti se nastavljaju pratiti konzervativno, uz serijsko testiranje serumskog PSA i digitorektalni pregled jednom godišnje. Biopsija se ponavlja ukoliko PSA naraste do abnormalnih razina ($>0.8-2$ ng/mL godišnje, ovisno o pacijentu), ili ako se digitorektalnim pregledom detektira nova nodularnost ili induracija prostate. Muškarci s prostatičkom intraepitelnom neoplazijom (PIN) visokog stupnja ili atipičnom malom acinarnom proliferacijom (ASAP) obično trebaju ponavljati biopsiju, jer trećini do polovini naknadno bude dijagnosticiran rak. U pacijenata s izoliranim PIN-om preporuča se individualni personalizirani pristup glede odluke o ponavljanju biopsije (4).



Slika 3. Patohistološki prikaz preparata adenokarcinoma prostate dobivenog iglenom biopsijom (preuzeto s <https://step1.medbullets.com/oncology/116048/prostatic-adenocarcinoma>)

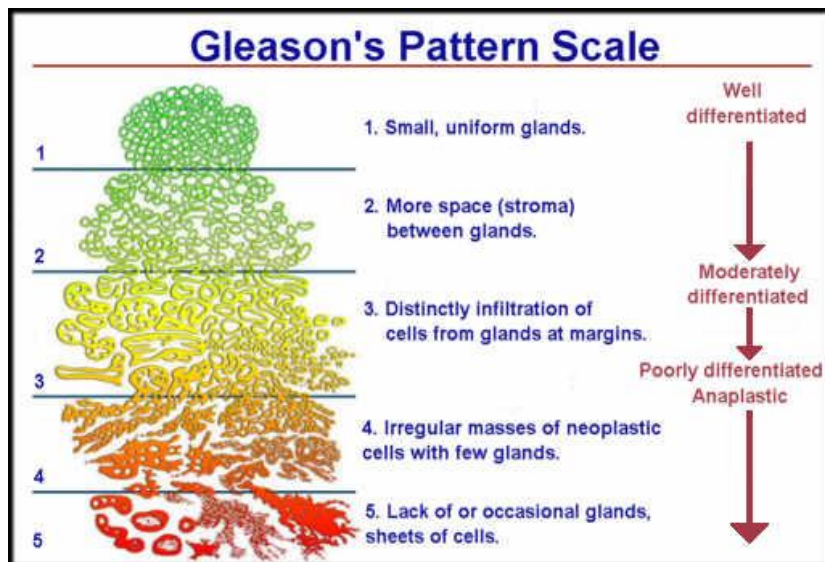
U novije vrijeme u dijagnostici raka prostate učinkovito se pokazuje i magnetna rezonancija, kao pretraga indicirana nakon detekcije povišenih razina PSA. U njenom korištenju vrhunski centri navode senzitivnost do 86% i specifičnost do 94% u detekciji raka

prostata (4). Na kraju, potrebno je spomenuti biomarkere, čije je korištenje u posljednje vrijeme također u porastu, i u dijagnostici i kao pomoć pri određivanju prognoze bolesti (11).

1.5. Patologija, stupnjevanje i prognoza

Većina karcinoma prostate su adenokarcinomi. U perifernoj zoni ih se razvija 70%, 20% u zoni tranzicije, i oko 10% u centralnoj zoni. Ostali tipovi raka prostate su rijetki i čine ih duktalni adenokarcinomi, prijelazni karcinomi, mucinozni adenokarcinomi, neuroendokrini tumori malih i velikih stanica i drugi (4).

Histološko gradiranje tumora vrši se pomoću Gleasonove ljestvice, no ona je dizajnirana koristeći uzorke dobivene radikalnom prostatektomijom, stoga je zahtijevala određene prilagodbe pri analizi uzoraka dobivenih iglenim biopsijama. Tumori niskog gradusa su Gleason 6, niskog umjerenog Gleason 3+4=7, visokog umjerenog 4+3=7, a visokog gradusa Gleason 8-10 (4).



Slika 4. Gleasonova skala za gradiranje raka prostate (preuzeto s

<https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly-diagnosed/gleason-score>)

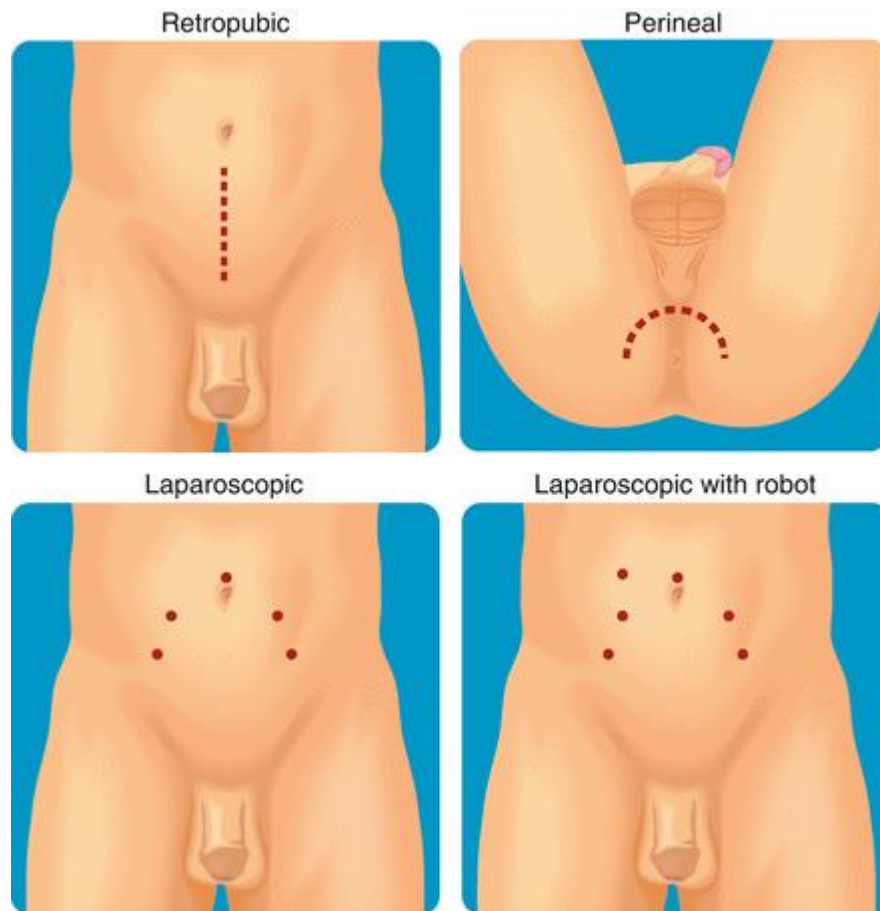
Adenokarcinomi prostate se metastatski šire direktnom ekstenzijom u periprostatico masno tkivo i ejakulatornim vodovima u seminalne vezikule, limfogeno u regionalne limfne čvorove (uključujući hipogastrične i obturatorne), a hematogeno u kosti. Sve kosti mogu biti zahvaćene, no najčešće su to lumbosakralna kralježnica i aksijalni skelet. Rijetko rak prostate može metastazirati u pluća i jetru (4).

Tijek bolesti izrazito varira, od slučajnih nalaza koji vjerojatno neće rezultirati smrću od raka prostate, do vrlo agresivnih oblika koji rano metastaziraju i završavaju letalno. U konzervativno liječenih pacijenata s lokaliziranim tumorom prostate (opservacija ili hormonalna terapija), oni s tumorom niskog gradusa (Gleason 6) imali su malen rizik za umiranje od raka prostate unutar 15 godina (4-7%), no rizik od smrti od ovog raka u muškaraca s tumorom niskog stupnja diferencijacije (Gleason 8-10) bio je veći od smrti zbog ijednog drugog uzroka, čak i kad se radilo o osobama dijagnosticiranim tek u osmom desetljeću života. Muškarci dijagnosticirani s lokaliziranim rakom gradusa Gleason 8-10 imaju 87% vjerojatnosti za smrt u narednih 15 godina ukoliko ostanu neliječeni (4).

1.6. Terapija

Muškarci s dijagnozom raka prostate danas na raspolaganju imaju nekoliko metoda tretiranja te bolesti. Aktivni nadzor je metoda izbora za tumore nižeg gradusa (Gleason 6), uz serumski PSA <10 ng/mL. Sastoji se u uzastopnom monitoriranju progresije bolesti s namjerom da se ona liječi ukoliko se ukoliko se ukaže potreba. S obzirom da je velik postotak ovih tumora indolentne naravi, time se izbjegavaju komplikacije i negativne nuspojave koje sa sobom nose radioterapija ili radikalni kirurški zahvati. Definitivne kurativne metode za lokalizirane tumore zasad ostaju radioterapija i kirurška terapija u vidu radikalne prostatektomije, međutim, njihove nuspojave uključuju simptome urinarnog sustava i seksualnu disfunkciju, koje narušavaju kvalitetu života pacijenata. Kod metastatske bolesti,

inicijalna kemoterapija, uz hormonsku terapiju deprivacijom androgena, pokazala je produženo preživljenje pacijenata u odnosu na izoliranu deprivaciju androgena (4,11).



Slika 5. Prikaz incizija upotrebljavanih prilikom prostatektomije (preuzeto s <https://oncohemakey.com/prostate-cancer-11/>)

2. SVRHA RADA

Cilj istraživanja je analizirati i opisati trend incidencije raka prostate u Istarskoj županiji u razdoblju od 2006.do 2015. godine. Pretpostavka je da će se stopa incidencije povećavati s dobi. Također, s obzirom na trend kretanja incidencije raka prostate u svijetu, za pretpostaviti je da će incidencija rasti od početka prema kraju promatranog perioda.

3. MATERIJALI I POSTUPCI

U radu su korišteni podaci o incidenciji raka prostate za Istarsku županiju Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Analizirani podaci obolijevanja od raka prostate prikazani su kao apsolutni brojevi i kao dobno specifične stope incidencije na 100,000 stanovnika. Korišteni su podaci o broju stanovnika prema popisu stanovništva iz 2011. godine Državnog zavoda za statistiku. Za obradu podataka poslužio je program Microsoft Excel.

4. REZULTATI

Broj novooboljelih od raka prostate u Istarskoj županiji u razdoblju od 2006. do 2015. godine iznosio je 716. Broj novooboljelih raspodijeljen u deset dobnih skupina prikazan je u tablici 1. Broj stanovnika Istarske županije prema popisu stanovništva iz 2011. godine Državnog zavoda za statistiku iznosio je 208,055, od toga su 101,162 činili muškarci, što obuhvaća 48.62 % stanovništva.

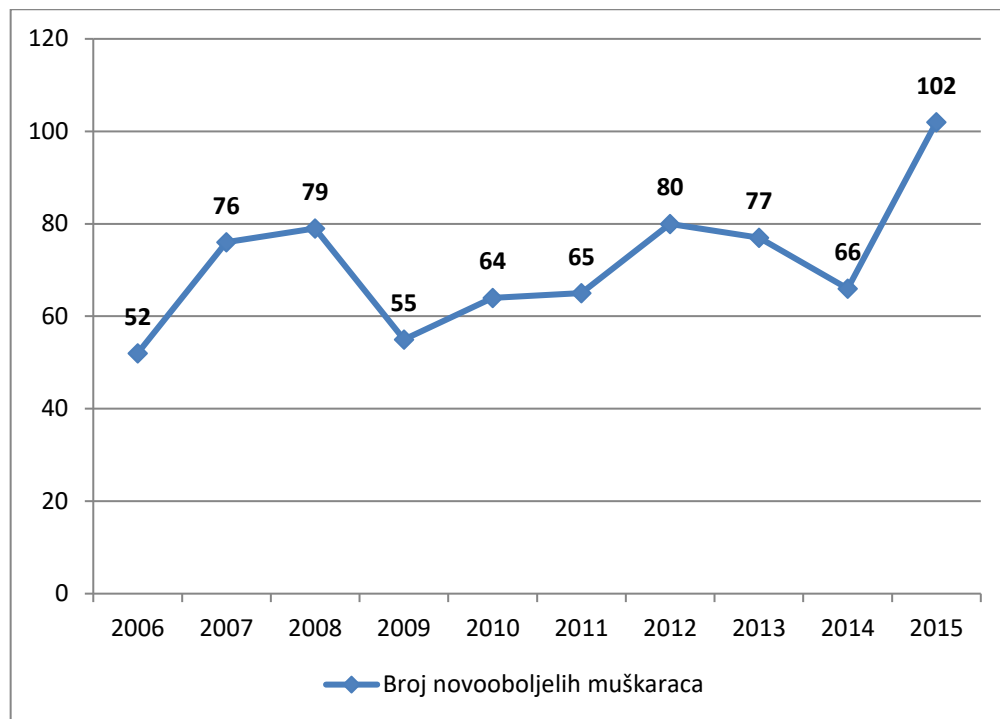
Tablica 1. Broj novooboljelih od raka prostate u Istarskoj županiji prema dobnim skupinama u razdoblju od 2006. do 2015. godine

Dob	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Ukupni zbroj
Godina											
2006			1	4	5	19	9	8	4	2	52
2007			2	6	4	14	19	24	4	3	76
2008		1	1	9	6	15	20	13	8	6	79
2009			1	4	4	11	16	11	6	2	55
2010			2	6	10	13	10	14	4	5	64
2011			4	6	4	15	13	14	7	2	65
2012		2	2	6	11	16	15	18	5	5	80
2013		2	4	4	9	14	17	14	7	6	77
2014	1	1	1	5	11	11	10	14	6	6	66
2015		1	2	6	17	19	17	26	11	3	102
Ukupni zbroj	1	7	20	56	81	147	146	156	62	40	716

Broj novooboljelih od raka prostate u Istarskoj županiji u razdoblju od 2006. do 2015. kretao se u rasponu od 52 muškarca 2006. godine do 102 oboljela 2015. godine (Slika 6).

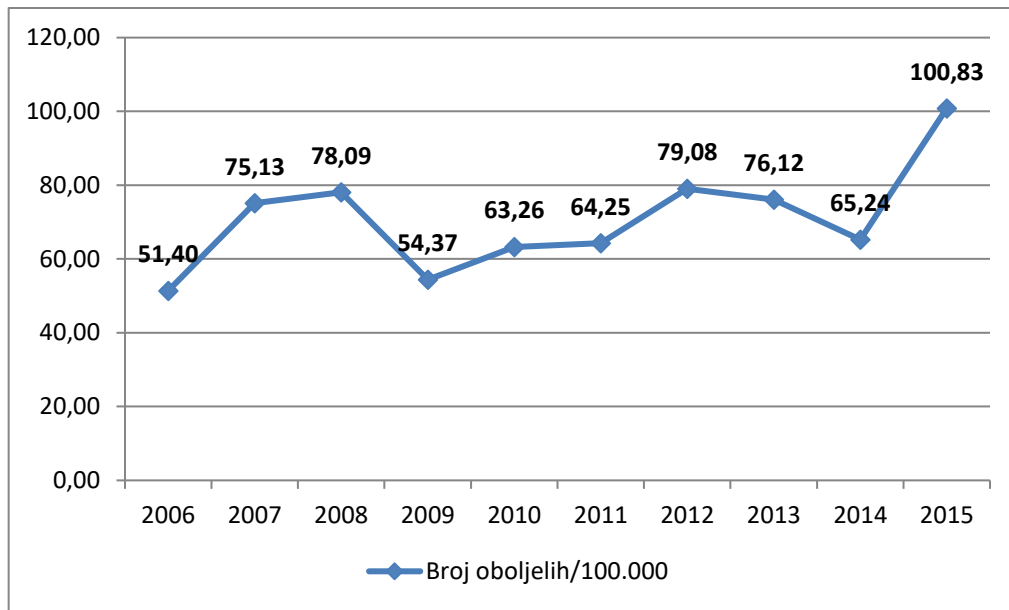
Analizom podataka vidljivo je kako se apsolutni broj novooboljelih povećavao s godinama. Međutim, taj porast nije bio ravnomjeran, već je broj oboljelih rastao od 2006. (52 oboljela) do 2008. godine (79), da bi 2009. (55) naglo pao gotovo na vrijednosti iz 2006. Potom je bio u blagom porastu do 2012. (80), gdje premašuje vrijednosti iz 2008., da bi ponovno došlo do pada 2013. (77) i 2014. (66). Naposljetku, 2015. se uočava značajan porast

broja oboljelih na do tada rekordnu razinu (102 oboljela).



Slika 6. Kretanje ukupnog broja novooboljelih od raka prostate u Istarskoj županiji razdoblju od 2006. do 2015.

Stopa incidencije kretala se u rasponu od 51,40/100.000 muškaraca (2006. godine) do 100,83/100.000 (2015. godine). U prve je tri godine bila u porastu, dosežući 78,09/100.000 2008. godine, da bi 2009. pala na 54,37/100.000. Potom je ponovno rasla do 2012. (79,08/100.000), a zatim slijedi novi pad do 2014. godine (65,24/100.000). Posljednje godine stopa incidencije se naglo podiže na 100,83/100.000, što je ujedno i najviša zabilježena vrijednost u promatranom periodu (Slika 7).

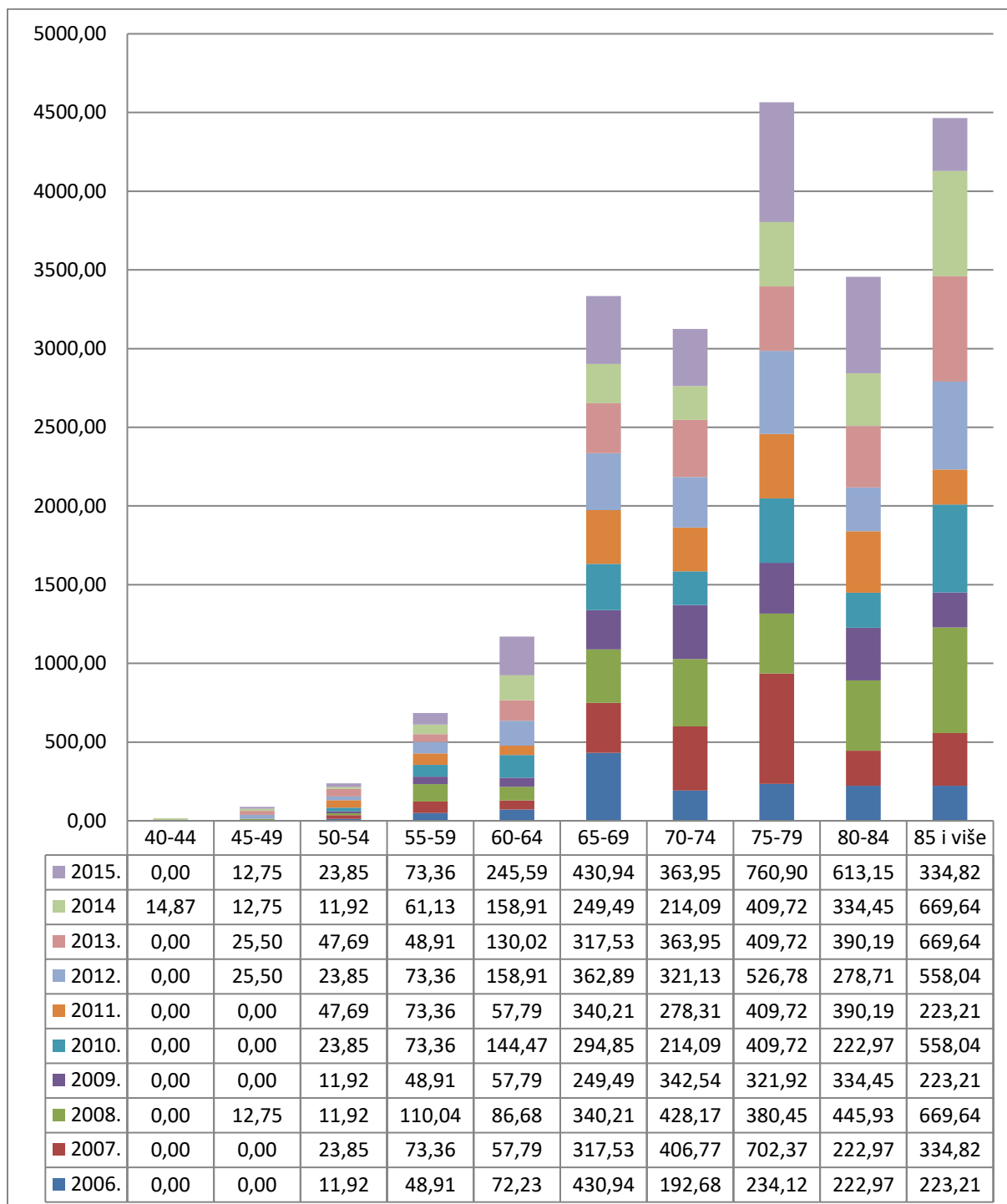


Slika 7. Kretanje stope incidencije raka prostate u Istarskoj županiji od 2006. do 2015. godine

Analiza dobno specifičnih stopa incidencije raka prostate pokazuje najvišu stopu incidencije u dobnoj skupini od 75 do 79 godina, potom u skupini od 85 godina naviše, a zatim redom slijede skupine 80-84, 65-69 i 70-74 godina. Stope incidencije su u skupini 60-64 znatno niže, i njihov daljnji pad vidljiv je pomicanjem prema sve mlađim dobnim skupinama.

Opisujući svaku dobnu skupinu zasebno, u najmlađoj skupini jedino je 2014. godine zabilježena stopa incidencije od 14,87/100.000, dok je svih ostalih godina ona iznosila 0. U skupini 45-49 godina stope incidencije su nešto više u drugoj polovici promatranog perioda (2012.-2015.). Promatrajući skupinu 50-54 godine, više su stope zabilježene 2011. i 2013. godine, a u skupini 55-59 2008. godine. Posljednjih godina promatranog perioda stope su u porastu u skupini 60-64, s najvišom stopom 2015. godine, u iznosu 245,59/100.000. 2006. i 2015. zabilježava se veći udio oboljelih u skupini 65-69, kada je stopa incidencije iznosila 430,94/100.000. Dok su u skupini 70-74 dominirale stope iz početnih godina promatranog perioda, u skupinama 75-79 i 80-84 najviše su stope zabilježene upravo 2015. U najstarijoj

skupini stope su generalno bile u porastu prema kasnijim godinama, no znatno su pale 2015. godine (Slika 8).



Slika 8. Kretanje dobnog specifičnih stopa incidencije raka prostate u Istarskoj županiji od 2006. do 2015. godine

5. RASPRAVA

Analizom podataka o incidenciji raka prostate za Istarsku županiju uočava se kako bolest dominantno zahvaća muškarce starije od 75 godina. Prije 65. godine bolest je znatno rjeđa. Porast incidencije od 2006. do 2015. godine uglavnom prati trend kretanja ukupne incidencije malignoma u Hrvatskoj u istom razdoblju. Također, dobno specifične stope incidencije 2014. i 2015. godine približno se poklapaju s dobno specifičnim stopama na razini Hrvatske istih godina (12,13).

U usporedbi s drugim Europskim zemljama, Hrvatska je 2012. godine imala umjerenu stopu incidencije raka prostate i nalazila se na 26. mjestu od ukupno 40 zemalja. Najvišu je stopu zabilježila Norveška, a najnižu Albanija. No kad je u pitanju bio mortalitet, Hrvatska je zauzela razmjerno visoko 8. mjesto, s Litvom na vrhu ljestvice i Maltom na dnu. Značajan porast incidencije raka prostate zabilježen je u većini europskih zemalja počevši od kraja prošlog stoljeća, uključujući Hrvatsku. Razlog za to povećanje je između ostaloga znatno raširenija uporaba PSA testiranja (14). Navedeni se rezultati uvelike poklapaju s rezultatima ovog istraživanja, gdje se stopa incidencije od početne do krajnje godine promatranog perioda gotovo udvostručila.

Istraživanje je započeto s pretpostavkama kako će stopa incidencije rasti s dobi, kao i da će se povećavati od 2006. prema 2015. godini. Prva se pretpostavka pokazala djelomično istinitom, s obzirom na veliku razliku u dobno specifičnim stopama incidencije među skupinama pacijenata mlađima od 65. godina i onih starijih tijekom svih promatranih godina. Međutim, porast incidencije s dobi nije bio ravnomjeran ukoliko promatramo cijeli navedeni period, već se blago snizio u sljedećoj dobnoj skupini, a zatim dostigao vrhunac u dobnoj skupini od 75 do 79 godina, dok su u dvije najstarije skupine stope incidencije bile nešto niže. Ipak, gledajući stanje u pojedinim godinama, 2008., 2010., 2013. i 2014. dobno specifična stopa incidencije je bila najviša upravo u dobnoj skupini starijoj od 85 godina. 2015. godine u

toj skupini zabilježeno značajno smanjenje, uz drastičan porast u skupini 75-79 godina, rezultirajući spomenutim krajnjim stanjem.

Druga pretpostavka, kako će stope incidencije rasti od prve do posljednje godine promatranog perioda, pokazala se istinitom ukoliko analiziramo rezultate samo iz 2006. i 2015. (51,40/100.000 naprama 100,83/100.000). No ukoliko pobliže promotrimo trend kretanja, uočavamo tri vrhunca – 2008. (78,9/100.000), 2012. (79,8/100.000), i konačno 2015. (100,83/100.000). U periodima između navedenih godina dolazi do blažeg ili izrazitijeg pada stopa incidencije.

Iako linearnost porasta incidencije izostaje i kroz godine i među dobnim skupinama, nesumnjivo je da značajan porast postoji u oba slučaja. Takav se trend može objasniti s jedne strane kvalitetnijom i ranijom dijagnostikom, čiji napredak omogućava da se rak prostate otkrije i u većem ukupnom broju slučajeva, i u ranijim dobnim skupinama. S druge strane, postavlja se pitanje koliki je realni porast učestalosti bolesti u populaciji neovisno o boljoj dijagnostici. Neosporno je kako je u cijeloj Hrvatskoj udio starije populacije u kontinuiranom porastu. Čak i ako bismo zanemarili sve ostale eventualne uzroke i čimbenike rizika za rak prostate, čisto povećanje udjela starije populacije dovest će do sve većeg broja muškaraca s povišenim rizikom za razvoj ove bolesti. Kad tome pribrojimo i utjecaj pretilosti, prehrane smanjene kvalitete, pušenja i ostalih poznatih čimbenika rizika rasprostranjenih u hrvatskoj populaciji, nesumnjivo je da je stanovništvo u većem riziku od ove bolesti nego ikad.

6. ZAKLJUČAK

Rak prostate je zbog svoje rasprostranjenosti u Hrvatskoj i svijetu nesumnjivo jedan od glavnih problema moderne medicine. Tomu uvelike pridonosi činjenica da je gotovo uvijek riječ o bolesti koja ne mijenja očekivanu duljinu trajanja života pacijenata ukoliko se otkrije u dovoljno ranom stadiju i započne s praćenjem na vrijeme. Istraživanja su pokazala kako kurativni tretmani često i nisu potrebni, već je metoda aktivnog nadzora prihvatljivija za pacijenta. Ako tijek bolesti ostane indolentan, time se izbjegavaju eventualne komplikacije i trajne posljedice koje mogu ostaviti kirurški zahvati i radioterapija. Učestalost korištenja PSA testiranja dovela je do značajnog porasta incidencije ovog raka, što mnogi stručnjaci smatraju pretjeranom i nepotrebnom dijagnostikom, s obzirom na psihofizičke posljedice koje saznanje o dijagnozi, te eventualna biopsija i terapija, uzrokuju pacijentu. Stoga je individualni pristup i bliska suradnja liječnika i pacijenta važnija nego ikad, kako bi se na vrijeme spriječilo napredovanje ove izlječive bolesti, ali i izbjeglo nepotrebno narušavanje pacijentove kvalitete života.

Ovo je istraživanje većinom potvrdilo svoje početne pretpostavke, kako su stope incidencije narasle posljednjih godina, i kako su dobno specifične stope najviše u najstarijim dobnim skupinama. Ti rezultati dodatno ukazuju na porast ovog problema u populaciji, i na nužnost postavljanja ogovarajuće dijagnoze na vrijeme. Daljnja bi se istraživanja mogla usmjeriti na nastavak praćenja trenda incidencije, ali i kretanja mortaliteta, kako bi se ocijenila uspješnost tretmana ove bolesti. S obzirom na stopu incidencije, mortalitet od raka prostate u Hrvatskoj je nesrazmjerno velik, te bi se daljnji napori trebali uložiti u povećanje preživljenja pacijenata, jer je riječ o bolesti od koje gotovo nijedan muškarac danas ne bi trebao umrijeti.

7. SAŽETAK

Rak prostate je drugi najčešći rak muške populacije, najčešće dijagnosticiran u dobi iznad 65 godina. Unatoč učestalosti, samo 10% muškaraca umire od te bolesti. Napretkom dijagnostike ovaj se rak može otkriti u ranoj fazi u sve većeg broja muškaraca, ali kurativni tretman nije preporučan za svakog pacijenta zbog mogućih komplikacija i nuspojava koje narušavaju kvalitetu života.

Ovaj se rad bavio analizom trenda incidencije raka prostate u Istarskoj županiji, s pretpostavkom da će stope incidencije rasti od 2006. do 2015. godine, i da će dobno specifične stope incidencije biti najviše u najstarijim dobnim skupinama. Korišteni su podaci o oboljelima dobiveni od Registra za rak i podaci o broju stanovnika prema popisu stanovništva iz 2011. godine Državnog zavoda za statistiku.

Dobiveni su rezultati većinom potvrdili pretpostavke, iako porast stope incidencije kroz godine nije bio linearan. Dobno specifične stope incidencije bile su najviše u dobnoj skupini 75-79 godina, a zatim u skupini 85+. Ipak, dobno specifične stope u svim skupinama starijim od 65 godina bile su značajno više u usporedbi sa skupinama ispod 65. godine.

Zaključno, rezultati se uvelike poklapaju s očekivanjima, s obzirom na kvalitetniju dijagnostiku, porast udjela starijeg stanovništva, i sve veću rasprostranjenost pretilosti i ostalih poznatih čimbenika rizika u populaciji.

Ključne riječi: rak prostate, Istarska županija, epidemiologija, incidencija, trend

8. SUMMARY

Prostate cancer is the second most common male cancer, most often diagnosed among men older than 65. Despite its frequency, only 10% of men die from this disease. With the advancement of diagnostics this cancer can be detected in its early stages in an increasing number of men, but curative treatment isn't recommended for every patient due to possible complications and side effects which can undermine the quality of life.

This research paper deals with the analysis of the prostate cancer incidence trend in Istarska County in Croatia, with the hypothesis that the incidence rates would grow in the time period from 2006 do 2015, and that the age-specific incidence rates would be highest in the oldest age groups. Data about diseased were provided by Croatian Cancer Registry, and data about population in Istarska County was taken from 2011 population census by Croatian Bureau of Statistics.

The results largely confired the hypotheses, though the increase in incidence rates throughout the years wasn't linear. Age-specific incidence rates were highest in the age group 75-79 years, followed by the 85+ group. Still, the age-specific rates in all groups older than 65 were significantly higher than those in groups younger than 65.

To conclude, the results greatly match the expectations, given the higher-quality diagnostics, increase in older population, and the ever greater prevalence of obesity and other known risk factors in the population.

Key words: prostate cancer, Istarska County, epidemiology, incidence, trend

9. LITERATURA

1. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2014 Dec 18;15(22):9575–8. dostupno online: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9575>
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017 Apr 1;3(4):524-548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688. Erratum in: JAMA Oncol. 2017 Mar 1;3(3):418. PubMed PMID: 27918777; PubMed Central PMCID: PMC6103527. dostupno online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103527/>
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018;8(12) doi: 10.1101/cshperspect.a030361.a030361 dostupno online: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/12/a030361.full>
4. Moul JW, Zhang T, Armstrong AJ, Lattanzi J. Prostate Cancer: Cancer Network. Cancer Management. 2015. dostupno online: <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/prostate-cancer>
5. Kang DI, Chung JI, Ha HK, Min K, Yoon J, Kim W, et al. Korean Prostate Cancer Patients Have Worse Disease Characteristics than their American Counterparts. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2013 Nov 30;14(11):6913–7. dostupno online: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.11.6913>
6. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. Am J Clin

- Nutr. 2001;74:549–554. dostupno online: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.549>
7. Smith K, Byrne, Castaño JM, et al. Vasectomy and Prostate Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1297–1303. dostupno online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455458/>
 8. Warburton D, Hobough C, Wang G, et al: Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer. *Asian J Androl* 17:878–881, 2015. dostupno online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814970/>
 9. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010;100(4):693–701. dostupno online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836346/>
 10. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;362:k3581. Published 2018 Sep 5. doi:10.1136/bmj.k3581. dostupno online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283372/>
 11. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA.* (2017) 317:2532–42. doi:10.1001/jama.2017.7248
 12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, 2014. dostupno online: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2014_final.pdf
 13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, 2015. dostupno online: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf
 14. Reljic A, Čukelj P, Tomašković I, Ružić B, Sekerija M. (2018). Epidemiology of

Prostate Cancer in Croatia - Situation and Perspectives. Acta clinica Croatica. 57. 27-34. 10.20471/acc.2018.57.s1.03. dostupno online: <https://hrcak.srce.hr/207886>

10. ŽIVOTOPIS

Marko Mihajlović rođen je 16.12.1993. u Puli, Hrvatska. Pohađao je osnovnu školu „Kaštanjer“ u Puli, a potom upisao opći smjer u Gimnaziji Pula. Maturirao je 2012. godine, i iste godine upisao Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon položene prve godine, drugu godinu zamrzava iz zdravstvenih razloga, a 2014. prelazi na Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.