

KARCINÓM PROSTATY – TRENDY VÝSKYTU A RIZIKOVÉ FAKTORY

MUDr. Peter Bujdák, CSc.¹, PhDr. Martina Cuninková²

¹Urologická klinika, FNsP akademika L. Dérera, Bratislava

²Ústav experimentálnej onkológie SAV, Oddelenie epidemiológie nádorov, Bratislava

Karcinóm prostaty predstavuje v súčasnosti závažný medicínsky problém. Patrí medzi najčastejšie zhubné ochorenia u mužov vo veku nad 50 rokov. Napriek pokrokom v diagnostike, radikálnej i paliatívnej liečbe mortalita zostávala donedávna na rovnakej úrovni ako pred 30–40 rokmi. Aj napriek epidemickému nárastu počtov ochorenia sa vo výskyte karcinómu prostaty celosvetovo zaznamenávajú značné variácie. Najvyššie hodnoty incidencie, prevyšujúce 100 prípadov na 100 000 mužov, boli v r. 1997–1998 v USA a v Austrálii, najnižšie hodnoty incidencie sa zistili v Japonsku, Číne a niektorých ďalších štátoch juhovýchodnej Ázie. Slovensko sa hodnotami incidencie zaraďuje medzi štáty so stredným až nižším výskytom tohto ochorenia v Európe, avšak výskyt ochorenia vzrástol na Slovensku za posledných 30 rokov takmer dvojnásobne. Súčasné poznatky o etiologických faktoroch karcinómu prostaty sú ohraničené. Avšak rozdiely v incidencii v jednotlivých častiach sveta, medzi jednotlivými rasovými a etnickými skupinami v USA, nárast incidencie u imigrantov do krajín s vysokou incidenciou ochorenia napovedajú, že genetická dispozícia, diéta, životný štýl môžu mať vplyv na vznik karcinómu prostaty. Za významné rizikové faktory sa považujú: vek, afroamerická rasa, pozitívna rodinná anamnéza a cirkulujúce androgény.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, epidemiológia, rizikové faktory.

PROSTATE CARCINOMA – TRENDS IN AN INCIDENCE AND RISK FACTORS

Carcinoma of prostate nowadays represents a serious medical problem. It belongs among the most frequent malignant diseases in men above the age of 50. Despite the progress in diagnosis, radical and palliative treatment, the mortality preserved steady level as it was some 30–40 years ago. Despite epidemic rise of numbers, there are marked variations in incidence worldwide. The highest figures of incidence, exceeding 100 per 100 000 men, were in 1997–1998 in the USA and Australia, the lowest was found in Japan, China and some other countries of Southeast Asia. Slovakia ranks with its incidence among countries with moderate to lower incidence of this disease in Europe, but there was nearly a twofold rise in the last 30 years in Slovakia. Present knowledge on aetiological factors of prostate carcinoma are limited. But the differences in incidence in individual regions of the world, among individual races and ethnic groups in the USA, increase in incidence in immigrants to countries with high incidence of disease suggest, that genetic predisposition, diet, lifestyle may influence the onset of prostate carcinoma. As important risk factors are considered: age, Afroamerican race, positive family history and circulating androgens.

Key words: prostate carcinoma, epidemiology, risk factors.

Úvod

Karcinóm prostaty predstavuje v súčasnosti závažný medicínsky problém. Patrí medzi najčastejšie zhubné ochorenia u mužov vo veku nad 50 rokov. V krajinách Európskeho spoločenstva je karcinóm prostaty po karcinóme pľúc druhým najčastejším zhubným nádorom u mužov. Ročne sa tu diagnostikuje približne 85 tisíc nových prípadov, čo tvorí 13 % všetkých karcinómov u mužov. Na karcinóm prostaty ročne zomiera 35–40 tisíc mužov, čo je 9 % všetkých úmrtí na karcinóm u mužov (23).

Veľa nových poznatkov sa objavilo v ostatných rokoch pri výskume karcinómu prostaty v súvislosti s jeho endokrinnou závislosťou, bunkovou a molekulárnou biológiou. Príčina a presná biologická povaha ochorenia je stále neznáma. Napriek pokrokom v diagnostike, radikálnej i paliatívnej liečbe mortalita zostávala donedávna na rovnakej úrovni ako pred 30–40 rokmi. V ostatnom období sa v literatúre obja-

vili prvé údaje o znížení mortality na toto ochorenie z pracovísk, kde sa vykonáva skrining, ale sú údaje o znížení mortality aj z oblastí, kde sa skriningový program neuskutočňuje (10). Zdá sa, že zníženie úmrtnosti môže byť dôsledkom vplyvu aj iných faktorov ako skriningu, predovšetkým zlepšenia včasnej diagnostiky a používaním účinnejších liečebných metód. Preto postoj ku skriningu karcinómu prostaty zostáva kontroverzný a definitívne stanovisko bude možné určiť až po ukončení randomizovaných klinických štúdií o niekoľko rokov (20, 24).

Skutočnosť, že v súčasnosti sa diagnostikujú častejšie lokalizované karcinómy prostaty s priaznivejšou prognózou, u mladších pacientov s očakávaným dlhým prežitím, mení podstatne aj liečebné postupy. Ochorenie sa častejšie lieči potencionálne kuratívnymi metódami ako je radikálna prostatektómia, externá a intersticiálna rádioterapia.

Epidemiológia

Zhubné nádory prostaty patria v niektorých vyspelých krajinách sveta v súčasnosti k najčastejšie diagnostikovaným malignitám, avšak trvalý vzostup incidencie tohto ochorenia sa zaznamenáva prakticky na celom svete (15). Podľa posledného odhadu sa okolo roku 1995 celosvetovo zaznamenalo 542 990 novoizistených prípadov tohto ochorenia (3). V globálnom meradle sa tak dostali na tretie miesto vo výskyte zhubných nádorov u mužov, pričom v tom istom roku sa mortalita hodnotami 204 313 dostala na štvrté miesto v rebríčku celkovej úmrtnosti (3, 15).

Aj napriek epidemickému nárastu počtov ochorenia sa vo výskyte karcinómu prostaty celosvetovo zaznamenávajú značné variácie. Najvyššie hodnoty incidencie, prevyšujúce 100 prípadov na 100 000 mužov, boli v r. 1997–1998 v USA a v Austrálii, predovšetkým vďaka skriningovým testom. Skriningom sa diagnostikuje aj časť latent-

ných foriem karcinómov, ktoré by sa inak nemanifestovali (3, 15). S ohľadom na nedostatočné vedomosti o prirodzenej povahe ochorenia a neistý liečebný prínos sa skrining asymptomatickej populácie v Európe neprijal (6, 8). Najvyššie hodnoty incidencie (nad 70/100 000 mužov) sa zaznamenávajú vo Fínsku, Švédsku a Nórsku. V týchto krajinách karcinóm prostaty tradične prevyšuje aj hodnoty incidencie karcinómu pľúc, čo je však spôsobené typickou špecifickou distribúciou nádorov prostaty v starších vekových skupinách a prestánutím obyvateľov Škandinávie. Najnižšie hodnoty incidencie sa zistili v Japonsku, Číne a niektorých ďalších štátoch juhovýchodnej Ázie. Nízke hodnoty v rozvojových krajinách sveta je možné vysvetliť vyššou morbiditou na infekčné choroby a sociálne katastrofy, ktoré významne skracujú život obyvateľstva a tým aj vek dožitia sa manifestácie karcinómu prostaty (1).

Narastanie mortality paralelne s incidenciou nie je jednoznačné, a je spôsobené najmä úmrtím na civilizačné choroby vo vyšších vekových skupinách, v ktorých sa diagnostikuje aj karcinóm prostaty. Vo vyspelých krajinách s účinnými preventívnymi opatreniami a stabilizovanou úmrtnosťou na kardiovaskulárne ochorenia je aj mortalita na karcinóm prostaty ustálená na nízkej úrovni (22). Fakt, že krivka mortality je aj napriek stúpajúcim hodnotám incidencie vo viacerých krajinách stabilizovaná resp. s klesajúcim trendom svedčí pre skutočnosť, že celkový vzostup incidencie ochorenia je spôsobený zvýšenou detekciou jeho incidentálnych foriem pri transuretrálnej resekcii pre BPH alebo záchytnom zvýšených hladín PSA, pričom množstvo z týchto nádorov by sa nikdy klinicky nemanifestovalo (12). V súčasnosti nie je známe, či by skrining karcinómu prostaty znížil úmrtnosť (7).

Karcinóm prostaty a jeho výskyt na Slovensku

Slovensko sa hodnotami incidencie zaraďuje medzi štáty so stredným až nižším výskytom tohto ochorenia v Európe (8, 17). Hodnoty incidencie majú dlhodobu stúpajúcu tendenciu, zo 14,6/100 000 v r. 1968 na 28,3/100 000 mužov v r. 2000 (16, 18). Výskyt ochorenia vzrástol na Slovensku za posledných 30 rokov takmer dvojnásobne. Mortalita stúpla z hodnôt 7,3/100 000 v r. 1968 na 15,6/100 000 v poslednom roku, čo sa dá vysvetliť nárastom úmrtí na karcinóm prostaty vo vyšších vekových skupinách, nakoľko sa zlepšila nielen diagnostika a liečba ochorenia, ale aj celkové prežívanie pacientov a predĺženie očakávaného dožitia obyvateľstva (11, 19).

Krivky vekovošpecifickej incidencie a mortality na karcinóm prostaty majú na

Slovensku, ako aj vo väčšine krajín sveta, prudký vzostup začínajúci vo vekovej skupine 40- až 50-ročných, so strmým stúpaním do najvyšších vekových skupín. Iba v malom počte krajín nastáva kulminácia a mierny pokles vo veku 70 rokov. Menej časté, avšak aj na Slovensku opakovane zaznamenávané, sú krivky s menším vrcholom a následným poklesom v 10.–30. roku života (15).

Rizikové faktory

Súčasný poznatky o etiológických faktoroch karcinómu prostaty sú ohraničené. Avšak rozdiely v incidencii v jednotlivých častiach sveta, medzi jednotlivými rasovými a etnickými skupinami v USA, nárast incidencie u imigrantov do krajín s vysokou incidenciou ochorenia napovedajú, že genetická dispozícia, diéta, životný štýl môžu mať vplyv na vznik karcinómu prostaty (14).

Za významné rizikové faktory sa považujú: vek, afroamerická rasa, pozitívna rodinná anamnéza a cirkulujúce androgény.

K vedľajším rizikovým faktorom patria: dietetické návyky, vplyv prostredia a životného štýlu, profesionálna expozícia škodlivinám, sexuálna aktivita, vazektómia, fajčenie a telesná aktivita.

Vek: Karcinóm prostaty je ochorenie starších mužov. Jeho výskyt rastie s vekom rýchlejšie ako u ktoréhokoľvek iného karcinómu. U mužov mladších ako 50 rokov je ochorenie vzácné, vo veku nižšom ako 65 rokov je zriedkavé, avšak v ôsmom a deviatom decéniu jeho výskyt výrazne stúpa. Očakáva sa, že s rastom priemernej dĺžky života bude rásť aj výskyt karcinómu prostaty (2).

Incidencia karcinómu prostaty je u príslušníkov Afro-amerického rasy o 30–50 % vyššia ako u bielych obyvateľov USA. Výskyt ochorenia medzi jednotlivými rasami a geografickými zónami zaznamenáva výrazné rozdiely – až stonásobné – porovnávajúc populáciu černochoch v USA a obyvateľov Číny. Príčina rasových rozdielov v incidencii ochorenia nie je známa, existujú viaceré hypotézy predpokladajúce zvýšené množstvo cirkulujúcich androgénov na podklade už intrauterinne získanej poruchy hypotalamo-hypofýzo-testikulárnej spätnej väzby (21). Je dokázané, že mladí Afroameričania majú o 11–19 % vyššie sérové koncentrácie testosterónu ako belosi v rovnakom veku. Vysoký príjem nasýtených tukov u matky zvyšuje hladinu androgénov. To vedie k dlhodobej expozícii plodu androgénmi počas vnútromaternicového vývoja. Následkom toho čierne deti dosahujú pubertu skôr. Nárast cirkulujúcich androgénov, následné požívanie nasýtených tukov v dospelosti vedie k ďalšiemu vzostupu hladiny androgénov a možnému vzniku karcinómu prostaty. Tieto faktory môžu viesť k dokázanému dvojnásobnému riziku

vzniku karcinómu u Afroameričanov v porovnaní so svojimi bielymi krajanmi.

Viacero štúdií potvrdilo skutočnosť, že muži s pozitívnou rodinnou anamnézou majú signifikantne vyššie riziko vzniku ochorenia a to v mladšom veku ako muži, u ktorých sa rodinný výskyt ochorenia nepotvrdil. Riziko vzniku ochorenia u muža, ktorého otec alebo brat mali karcinóm prostaty je trikrát vyššie ako u nezaťaženej populácie. Ak sú postihnutí dvaja resp. traja príbuzní v prvom pokolení, riziko sa zvyšuje 5 až 11-násobne. Ak na karcinóm prostaty ochorel brat, je riziko 1,3–2,5-krát vyššie ako keď je postihnutý otec (Lesko a spol, 1996). Napriek protichodným názorom na masový skrining karcinómu prostaty vo všeobecnej populácii, u mužov s pozitívnou rodinnou anamnézou sa skrining odporúča už od štyridsiateho roku života.

Cirkulujúce androgény sú základnou podmienu rastu normálnej prostaty, pre rozvoj benígnej prostatickej hyperplázie a takisto pri vzniku karcinómu prostaty. Presná úloha androgénov v karcinogenéze nie je známa, ale je pravdepodobný ich vplyv na promóciu a delenie rakovinových buniek. Hoci hladina cirkulujúcich androgénov u mužov je rôzna, nie je jednoznačná korelácia medzi sérovou hladinou testosterónu a rizikom vzniku karcinómu prostaty. Testosterón sa v prostatickej bunke metabolizuje enzýmom 5 α -reduktáza na dihydrotestosterón (DHT), ktorý je bezprostredne zodpovedný za rast prostatickej bunky. Úloha DHT pri promócii karcinómu prostaty je nejasná. Po malígnej transformácii prostatickej bunky stimulačný vplyv androgénov na rast a delenie bunky je jednoznačný (4).

Problematika úlohy zloženia výživy sa vynorila po zistení vysokého príjmu tukov v krajinách s vyššou incidenciou karcinómu prostaty. Analýza 91 štúdií v tejto oblasti sumárne indikuje vyššie riziko kombinácie nadmerného kalorického príjmu s konzumáciou tukov pochádzajúcich z hovädzieho, bravčového a baranieho mäsa, ale aj rastlinných tukov, mlieka a vajec. Zdôrazňuje sa riziko spojené s množstvom nasýtených tukov v strave, pričom sa im pripisuje úloha pri tvorbe endogénnych androgénov. Exaktné hodnotenie úlohy jednotlivých zložiek výživy pri vzniku karcinómu prostaty, prípadne pri profylaxii tohto ochorenia je zatiaľ predčasné. Uvažuje sa o protektívnom vplyve retinoidov (mrkva), lykopénu (paradajky), vitamínu E, selénu, zinku ako antioxidantov. Jediným reálnym východiskom pre primárnu prevenciu zatiaľ je zníženie príjmu tukov s vysokým obsahom nasýtených mastných kyselín (9).

Mnohé pozorovania a epidemiologické štúdie naznačujú, že zhubné nádory prostaty majú určitý vzťah k faktorom prostredia

a celkovému životnému štýlu danej populácie. Potvrdzujú to predovšetkým migračné štúdie zamerané na zmeny vo výskyte karcinómu u emigrantov a ich potomkov. Emigranti z krajín s nízkym výskytom ochorenia majú už v prvej generácii podstatne vyššiu incidenciu ako v krajine, ktorú opustili, napr. japonskí a čínski prisťahovalci v USA (1).

Niekoľko štúdií venovali vzťahu medzi vznikom karcinómu prostaty a profesionálnou expozíciou toxickými látkami hlavne kadmium u pracovníkov v poľnohospodárstve a gumárskom priemysle. I keď karcinogénny účinok týchto látok je dokázaný, nie sú evidentné dôkazy o úlohe zamestnania pri vzniku karcinómu prostaty (9).

Úloha sexuálnej aktivity sa v početných štúdiách hodnotí rozdielne. Vyššie riziko u katolíckych kňazov kontrastuje s nižším rizikom u slobodných mužov. Ochorenie sa častejšie vyskytuje u mužov s prvým pohlavným stykom v nižšom veku, v súvislosti s promiskuitou, u mužov viackrát ženatých, po prekonaní pohlavných chorôb v minulosti. Tieto nejednoznačné výsledky poukazujú iba na určitú, stále bližšie nešpecifikovanú úlohu sexuálnych faktorov pri vzniku tohto ochorenia (15).

Význam vazektómie pri možnom vzniku karcinómu prostaty je nejasný. Giovannucci a spol. (5) v dvoch štúdiách poukázal na možné riziko u mužov po tejto operácii, avšak ďalšie štúdie tento predpoklad nepotrdili.

Fajčenie sa považuje za potenciálny etiologický faktor pri vzniku karcinómu pľúc a močového mechúra. U fajčiarov sa zistila aj prevalencia menej diferencovaných nádorov prostaty a k vyššej mortalite prispieva i neskorá diagnóza, a tým i liečba nádorov.

Vplyv telesnej aktivity na vznik karcinómu prostaty je nejasný. Dokázal sa výskyt nižších hladín testosterónu u vrcholových atlétov zaťažovaných extrémne vysokými tréningovými dávkami. U výkonnostných a rekreačných športovcov sa tento vplyv telesnej záťaže nedokázal (5).

Uvedené potencionálne rizikové faktory vzniku karcinómu prostaty neumožňujú pristúpiť k primárnej prevencii tohto ochorenia. Navyše prítomnosť latentných karcinómov s nejasným budúcim vývojom znižuje i možnosť pre vypracovanie efektívnych skriningových programov (5). Prehľad rizikových a protektívnych faktorov ochorenia udávajú tabuľky 1 a 2.

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre vznik karcinómu prostaty

Genetické faktory	Familiálne autozomálne dominantný typ
rasa	častejší u afro-amerických černochoch
vek	ochorenie vyššieho veku
sexuálna aktivita	častejší u promiskuitných mužov?
dieta	živočišne tuky
profesionálna expozícia	kadmium?
infekcie	pohlavné choroby?
vazektómia	???
hormóny	androgény

Tabuľka 2. Protektívne faktory vzniku karcinómu prostaty

rasa	zriedkavý u ázijskej rasy
vek	pred 50. rokom života vzácny
hormóny	absencia androgénov (eunuchovia, pseudohermafroditizmus), enzymatické poruchy
dieta	nízky príjem živočišných tukov, vysoký príjem rastlinnej stravy

Literatúra

- Boyle P, La Vecchia C, Maisonneuve P, Zheng T, Macfarlane GJ. Cancer epidemiology and prevention. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U (eds). Oxford Textbook of Oncology. 1.ed, Oxford University Press 1995; 199–273.
- Dijkman GA, Debruyne FMJ. Epidemiology of prostate cancer. Eur. Urol., 1996; 30: 281–295.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000 CD: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC, Lyon, 2001.
- Ghanadian R, Pugh CM, O'Donoghue EPN. Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. British Journal of Cancer, 1979; 9: 696.
- Giovannucci E. Diet and other extrinsic factors influencing prostate cancer risk. In: Fortner GJ, Sharp PA. Accomplishments in cancer research 1996. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1997: 221–228.
- Horňák M. Karcinóm prostaty: skrining alebo vyhľadávanie ochorenia? Česká urologie, 2, 1998b; 3: 18–22.
- Horňák M. Odporúčania „poradného výboru pre prevenciu karcinómu“ pre skrining karcinómu prostaty v Európskej únii. Urológia, 8, 2002; 1: 17–20.
- Horňák M. Prospektívna epidemiologická štúdia karcinómu prostaty na Slovensku v r. 1997. Urológia, 4, 1998a, č. 1/2: 14–18.
- La Vecchia C, Decarli A. Epidemiology of prostate carcinoma. In: Luciani L, Debruyne FMJ, Schalken JA. Basic research in urological oncology. Karger, Basel, 1996: 1–15.
- Labrie F, Dupont A, Canda B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Bélanger A, Brosseau J, Levesque J. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomised controlled trial. Prostate, 1999; 38: 83–91.
- Ondruš D, Goncalves F, Bárdoš A, Breza J, Horňák M. Chemoterapia hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. Urológia, 4, 1998; 1/2: 18–20.
- Pacík D. Aktuální informace o karcinomu prostaty. Urologické listy, 1, 2003; 1: 7–12.
- Pacík D. Karcinóm prostaty – aktuální pohled. Urologie pro praxi, 3, 2002; 1: 9–17.
- Platz EA, Kantoff PW, Giovannucci E. Epidemiology of a risk factors for prostate cancer. In: Klein EA. management of prostate cancer. Humana Press, Totowa, 2000: 19–45.
- Pleško I. Epidemiológia a rizikové faktory. In: Kliment J, Horňák M. Karcinóm prostaty. Osveta, Martin 1999, 9–19.
- Pleško I, Cuninková M. Výskyt a vývoj zhubných nádorov uropoetického systému a mužských pohlavných orgánov na Slovensku. Urológia, 9, 2003a; 1: 41–47.
- Pleško I, Dimitrova E, Somogyi J, Kramárová E, Kiss J, Vlasák V. Atlas výskytu zhubných nádorov v SSR. Veda, 1989: 286 s.
- Pleško I, et al. Incidencia zhubných nádorov v SSR v rokoch 1968–1983. ÚKO Bratislava, 1988: 120 s.
- Pleško I, Obšitníková A, Štefaňáková D, et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2000. Bratislava, Národný onkologický register SR 2003b, 207 s.
- Rietbergen JB., Hoedemaeker F, Boeken Kruger AE, Kirkels WJ, Schröder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J. Urol., 1999; 161: 1192–1198.
- Ross RK, Coetzee GA, Reichardt J, Skinner E, Henderson BE. Does the racial-ethnic variation in prostate cancer risk have a hormonal basis? Cancer, 1995; 75: 1778–1782.
- Signorello LB, Adami HO. Prostate Cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of Cancer Epidemiology. Oxford University Press, 2002: 400–428.
- Schröder FH, Boyle P. Screening for prostate cancer necessity or nonsense? Eur. J. Cancer, 1993; 29A: 656–661.
- Schröder FH, Krane R, Rietbergen J, Hoedemaeker R, Kirkels W. The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC): An update. Eur. Urol., 1999; 35: 539–543.