

---

---

## ЕТИОЛОШКИ И ПРЕДИСПОЗИРАЈУЋИ ФАКТОРИ РИЗИКА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Слободан Суботић<sup>1</sup>, Весна Шуљагић<sup>2</sup>, Христо Анђелски<sup>3</sup>, Јасмина Суботић<sup>4</sup>, Наташа Стојковић<sup>5</sup>,  
Јелена Тошић Пајић<sup>6</sup>

---

## ETIOLOGY AND PREDISPOSING RISK FACTORS OF PROSTATE CANCER

Slobodan Subotić, Vesna Šuljagić, Hristo Anđelski, Jasmina Subotić, Nataša Stojković, Jelena Tošić Pajić

---

---

### Сажетак

Фактор ризика је нешто што утиче на добијање болести, као што је канцер. Неки фактори ризика, као што је пушење, могу да се промене, док се други, као што су године или породичне предиспозиције, не могу мењати. Како се инциденција оболевања и морталитет од карцинома простате повећавају и више истражују, добија се и бољи увид у факторе ризика за тај рак. Епидемиолошка истраживања истичу важност расе, масноћа у исхрани и породичне предиспозиције, док је улога вазектомије, витамина и минерала у исхрани, пушења и физичке активности још увек дискутабилна.

**Кључне речи:** карцином простате, фактори ризика.

### Abstract

A risk factor is something that affects getting diseases such as cancer. Some risk factors, such as smoking, can be changed, while others, such as age or family predisposition can not be changed. As the incidence and mortality of prostate cancer increase and more investigating, we get a better insight into the risk factors for this cancer. Epidemiological studies emphasize the importance of race, fats in the diet and family predisposition, while the role of vasectomy, vitamins and minerals in the diet, smoking and physical activity are still debatable.

**Key words:** prostate cancer, risk factors.

---

<sup>1</sup> Слободан Суботић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Црнотравска 27, Београд.

<sup>2</sup> Весна Шуљагић, Војно медицинска академија, Одељење за превенцију и контролу болничких инфекција, Црнотравска 17, Београд.

<sup>3</sup> Христо Анђелски, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Црнотравска 27, Београд.

<sup>4</sup> Јасмина Суботић, дипл. менаџер у здравству, ВФТ, Београд.

<sup>5</sup> Наташа Стојковић, Висока здравствена школа струковних студија, Цара Душана 254, Земун, Београд.

<sup>6</sup> Јелена Тошић-Пајић, КЦ Крагујевац.

## УВОД

Највећи допринос класичне епидемиологије познавању малигних тумора у 21. веку је сагледавање улоге фактора средине у њиховом настанку.<sup>(1)</sup> Сазнања о учешћу појединих фактора ризика у структури узрока настанка рака разликују се од осамдесетих година прошлог века, али ни до данас се нису битније променила.<sup>(2,3)</sup>

Најзначајнији фактори ризика за настанак карцинома простате су старење, припадност појединој раси и породично оптерећење.<sup>(4)</sup> Старење се сматра најзначајнијим фактором ризика, јер 80% карцинома простате настаје у узрасту изнад 65. године живота. Друго место заузима расна припадност, што показују многе студије.

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је сагледавање фактора ризика који могу да доведу до настанка рака простате.

## МЕТОД РАДА

Анализирана је литература у области истраживања рака простате и савремених сазнања о факторима ризика за настанак рака простате.

## РЕЗУЛТАТ И ДИСКУСИЈА

### Фактори ризика за настанак рака простате

#### Узраст

Неспорно је да су године живота главни предиспозициони фактор карцинома простате. Што је мушкарац старији – већа је вероватноћа да ће оболети од карцинома простате. Због тога старењем рапидно расте број оболелих.

## Хормони

Да постоји повезаност хормона и простате, показују и следеће чињенице:

- раст и развој простате су под хормонским надзором,
- простата редовно атрофира након кастрације, а код особа које су рано кастриране карцином простате се не појављује,
- већина тумора и њихових метастаза андрогено је зависна,
- код експерименталних животиња се може изазвати карцином простате давањем андрогена и естрогена,<sup>(5,6)</sup>
- код америчких црнаца нађена је већа вредност тестостерона у серуму и повећана активност 5- $\alpha$ -редуктазе (амерички црнци представљају популацију са највећом инциденцијом карцинома простате),<sup>(7,8)</sup>
- код Јапанаца је утврђена смањена активност 5- $\alpha$ -редуктазе (то је популација која има ниску инциденцију карцинома простате),<sup>(9)</sup>
- карцином простате ређи је код оболелих од цирозе јетре јер имају смањене вредности тестостерона, а повећане вредности естрогена.<sup>(10)</sup>

Улога естрогена у настанку карцинома простате није потпуно јасна, иако поједине студије повезују низак ризик од карцинома простате са повишеним вредностима естрадиола у серуму.<sup>(11)</sup>

Директна веза између нивоа тестостерона у серуму и карцинома простате још није утврђена. Под утицајем 5- $\alpha$ -редуктазе тестостерон се у простати претвара у знатно потентнији дихидротестостерон (ДХТ) који се веже за андрогене рецепторе стварајући комплекс који стимулише раст станица.

Хормонална зависност не значи истовремено и етиолошку повезаност; тачан механизам канцерогеног деловања андрогена није познат. Постоји могућност да су андрогени неопходни за одржавање

простатичног ткива након неопластичне трансформације узроковане неким другим фактором.<sup>(12)</sup>

### ***Расна и етничка припадност***

Највећу инциденцију карцинома простате имају црнци у САД (Hankey и сар.),<sup>(13)</sup> а најнижу Јапанци и Кинези (Landis и сар.).<sup>(14)</sup> Међутим, Јапанци и Кинези који живе у САД имају већу инциденцију карцинома него они који живе у Кини и Јапану (Muir и сар., Shimizu и сар.).<sup>(15)</sup> Чињеница да се ризик модификује миграцијама показује да се те варијације могу приписати пре егзогеним чиниоцима него генетској предиспозицији. На пример, особе које су се у Сједињене Америчке Државе доселиле из Јапана имају већу смртност од карцинома простате него особе сличне доби које су остале живети у Јапану.<sup>(15)</sup>

Промена инциденције условљена променом животне средине истиче и важност других фактора: исхрана, животне навике, професија итд.

### ***Исхрана***

Ризик за карцином простате одређен је генетским, али и спољашњим факторима. Да спољашњи фактори имају значајан утицај, потврђују и миграционе студије, које бележе пораст инциденције карцинома простате код прве генерације досељеника из Јапана и Кине у САД.<sup>(14, 15)</sup> Ове студије, такође, потврђују и хипотезу да исхрана има утицај на промену тзв. латентног, у клинички, манифестни карцином. Инциденција латентног, односно хистолошког карцинома простате подједнака је у целом свету, док је инциденција клинички манифестног карцинома различита – са најнижим нивоом у азијским земљама. Ове чињенице сугеришу да би исхрана, као фактор ризика, могла имати не иницијативну, него промотивну улогу у прогресији карцинома простате.<sup>(14, 15)</sup>

## ***1. Масти***

Повећан унос масти сматра се ризичним фактором за карцином простате. Висок ниво масти може стимулисати пролиферацију карциномских станица *in vitro* и *in vivo*. Тако Clinton и сар. потврђују да смањени унос масноћа у организам смањује и ниво андроген-зависних тумора.<sup>(16)</sup>

Масти могу повећати ризик за карцином простате кроз бројне алтернативне механизме:

- повећан унос масти повећава и ниво андрогена, јер бројне су студије показале да се смањењем уноса масти смањује и ниво тестостерона у плазми;<sup>(17, 18)</sup>
- масти могу бити извор слободних радикала;<sup>(19)</sup>
- проинфламаторни кисели слободни масни метаболити могу деловати канцерогено (нпр. арахидонска киселина може стимулисати раст карциномских станица простате *in vitro*).<sup>(20, 21)</sup>

И друге студије потврђују повезаност између масне исхране и карцинома простате.<sup>(22, 23)</sup> Особе са високим уносом масти имају повећан ризик од развоја узнапредовалог карцинома простате.<sup>(24)</sup> Повећани унос црвеног меса, такође, јесте фактор ризика за карцином простате.

Насупрот томе, Kolonel и сар. сматрају, узимајући у обзир да је повећани унос меса обично праћен смањеним уносом поврћа, да повезаност масне исхране и карцинома простате није потпуно јасна.<sup>(19)</sup> Такође, месо и млечни производи садрже доста цинка и калцијума, који могу бити ризични фактори. У закључку – бројне епидемиолошке студије подупиру хипотезу о високоенергетској исхрани као ризичном фактору карцинома простате.

## 2. Калцијум

Бројне студије потврђују да повећани унос калцијума представља повећани ризик за настанак карцинома простате.<sup>(25)</sup> Међутим, тачан механизам деловања калцијума у настанку карцинома простате није познат, али се сматра да висок ниво калцијума може смањити продукцију витамина Д, те промотивно утицати на станичну пролиферацију.

## 3. Ликопени

Ликопен је каротеноид који се налази у великим концентрацијама у рајчици. Бројне студије говоре да ликопен смањује ризик од карцинома простате.<sup>(26)</sup> Тако је инциденција карцинома простате била нижа за 36% код особа које конзумирају веће количине умака од рајчице. Занимљиво је споменути да сок од рајчице, за разлику од умака, нема протективну улогу за карцином простате, што се објашњава чињеницом да ликопени протективну функцију добијају кувањем. Код адвентиста седмог дана, који у исхрани користе веће количине рајчице, забележено је смањење карцинома простате од 35%.<sup>(27)</sup>

Механизам којим ликопени смањују ризик за карцином простате није познат.

## 4. Селен

Clark и сар. у својој су студији испитивали однос повећаног уноса селена на карцином коже. Иако нису утврдили никакву повезаност, случајно су код истих испитаника открили малу инциденцију карцинома простате.<sup>(28)</sup>

## 5. Витамин Е

Витамин Е је антиоксидант који протективно делује на станичну мембрану штитећи је од оштећења станичним радикалима. Швајцарска студија показује да је код пушача, који имају нижу количину витамина Е у плазми, повећан ризик од карцинома простате. Друге студије не потврђују повезаност витамина Е у плазми и повећане инциденце карцинома простате.<sup>(29, 30)</sup>

## Сексуална активност

Мишљења о утицају сексуалне активности као ризичног фактора су двојака. Док једни сматрају да раније ступање у сексуалне односе, чешће мењање партнера и учесталије инфекције простате повећавају ризик за карцином простате, други су супротног мишљења.<sup>(31, 32)</sup>

## Животне навике

Пушење је најчешћи ризик за карцином плућа, мокраћне бешике и других епителних тумора. Међутим, нема поузданих студија које би говориле у прилог пушењу као ризичном фактору за карцином простате.<sup>(12)</sup>

Алкохол повећава ниво естрогена, а смањује ниво тестостерона, те може протективно деловати. Упркос тој хипотези, Pollack и сар. сматрају да однос између уноса алкохола и карцинома простате није потврђен.<sup>(33)</sup>

## Вазектомија

Однос између вазектомије и карцинома простате контроверзан је и нерешен. Две велике студије нам говоре о повећаном ризику за карцином простате након вазектомије.<sup>(34)</sup> Ризик се повећава с временом, те мушкарци којима је вазектомија учињена у ранијем периоду имају већи ризик обољења од карцинома простате. С друге стране, студија из Seattla не показује повезаност између вазектомије и карцинома простате.<sup>(35)</sup> Механизам којим би вазектомија била предиспонирајући чинилац за карцином простате није познат.

## Фамилијарна предиспозиција

О повезаности карцинома простате и наслеђа говоре бројне студије. Тако Steinberg и сар. у студији на 691 испитанику потврђују да прва линија рођака има сигнификантно већи ризик за развој карцинома простате него контролна група (Carter i sur.).<sup>(36, 37)</sup> Мушкарци са једним оболелим рођаком у првој линији имају два пута већи ризик обољења од карцинома простате,

док мушкарци са 2 или 3 оболела рођака имају 5–11 пута већи ризик. Ризик за развој карцинома простате, поред броја оболелих рођака, зависи и у ком узрасту је дијагностикован. Уколико је карцином дијагностикован у млађем узрасту, ризик обољења других рођака је већи. Наведене студије такође су потврдиле и да носиоци мутираних алела на гену хередиитарног карцинома оболевају у 88% случајева, за разлику од особа које нису носиоци тих алела и који настаје у 5% случајева.

### **Гојазност и физичка активност**

О утицају дебљине на учесталост карцинома простате мишљења су подељена. Док једни аутори сматрају да дебљина има утицај, други то негирају, те дефинитивни став још не постоји.

Хипотетски се сматрало да телесна активност преко утицаја на хормонски статус може индиректно утицати и на учесталост карцинома простате. Будући да та хипотеза и након бројних испитивања није потврђена, уколико физичка активност и има неку улогу у етиологији карцинома простате—она је врло мала.<sup>(38, 39)</sup>

### **Професија**

Код особа које раде у дрвној индустрији и које су изложене дрвној прабини учесталост карцинома простате знатно је већа. Такође, уочено је повећање ризика код особа изложених полицикличким ароматским угљиководацима, кадмију и пестицидима.<sup>(40, 41, 42)</sup>

### **Бенигна простатична хиперплазија (БПХ)**

Чворови БПХ настају у прелазној зони, за разлику од карцинома простате који у 75% случајева настаје у периферној, 20% у прелазној и 5% у централној зони. БПХ и карцином простате могу се истовремено налазити у простати. Поставља се питање: постоји ли разлика у малигном потенцијалу карцинома с обзиром на место настанка? Постоје назнаке да карцином настао у

прелазној зони има мањи малигни потенцијал, док карцином у периферној зони брже продире кроз капсулу и шири се у неуроваскуларни сноп, што повећава његов малигни потенцијал.<sup>(43)</sup> Анализом нуклеарног протеинског матрикса у нормалном простатичном ткиву, БПХ и карциномском ткиву испитивана је евентуална повезаност БПХ и карцинома простате. Резултати су показали присуство само једнога протеина у туморском ткиву, али не и у друга два. То наводи на закључак да постоји мултиетапна прогресија од нормалног ткива, преко БПХ до карцинома.<sup>(44)</sup>

## **ЗАКЉУЧАК**

Појава карцинома простате је у значајној вези са годинама старости, односно ретко се јавља пре педесете године живота, а потом вероватноћа за оболевање од ове болести расте.

Мушкарци чији отац или брат већ имају карцином простате су у двоструко већем ризику да и сами оболе од овог карцинома. Фамилијарна повезаност узрокована је генетским факторима, али и факторима средине.

Исхрана богата мастима као и изложеност тешким металима доприносе настанку карцинома простате, а, такође, постоји и зависност од мушких полних хормона.

Пушење, сексуална активност, узимање алкохола и услови живота не могу се довести у везу с овим обољењем, или у врло малим процентима.

Повезаност између бенигне хипертрофије простате и карцинома простате је, такође, мала.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Doll R, Peto R. The cause of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-308.
2. Harvard Center for Cancer Prevention. Harvard report on cancer prevention. Vol 1 Causes of Human cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 53-8.
3. Linet MS. Evolution of Cancer Epidemiology. *Epidemiol Rev* 2000, 22: 35-56.
4. Илић М. Малигни тумори. Одабрана поглавља; Медицински факултет универзитета у Крагујевцу 2012; стр 64-69, 348-97.
5. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; 3003-19.
6. Isaacs JT, Coffey DS. Animal model systems for study of prostatic cancer. U: *Scientific Foundations of Urology*. 3. ed. Oxford: Heinemann Medical Books, 1990; 613-19.
7. Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Eur J Cancer*. 1997; 33(3): 340-47.
8. Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(10): 763-68.
9. Ross RK, Bernstein L, Loba LA, et al. 5-alpha reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 9: 887-89.
10. Glantz GM. Cirrhosis and carcinoma of the prostate gland. *J Urol* 1964; 91: 291-93.
11. Gan PH, Hemrekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of the hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(16): 1118-26.
12. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; 3003-19.
13. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017-24.
14. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J: The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: 133-40.
15. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-66.
16. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988; 118: 908-14.
17. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, et al. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979; 39: 5101-05.
18. Rosenthal MA, Taneja S, Bosland MC. Phytoestrogens and prostate cancer: Possible preventive role. *Med J Aust* 1998; 168: 467-71.
19. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: Current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 414-28.
20. Ghosh J, Myers CE. Arachidonic acid stimulates prostate cancer cell growth: critical role of 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 418-23.
21. Ghosh J, Myers CE. Central role of arachidonate 5-lipoxygenase in the regulation of cell growth and apoptosis in human prostate cancer cells. *Adv Exp Med Biol* 1999; 469: 577-82.

22. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 244-50.
23. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989; 64: 598-04.
24. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571-79.
25. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. *Science* 1998; 279: 563-66.
26. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 317-31.
27. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989; 64: 598-04.
28. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group [published erratum appears in *JAMA* 1997; 277: 1520]. *JAMA* 1996; 276: 1957-63.
29. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, et al. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. *Int J Cancer* 1996; 66: 145-50.
30. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 941-51.
31. Honda GD, Bernstein L, Ross RK, et al. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 1988; 57: 326-31.
32. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996; 74: 661-66.
33. Pollack ES, Nomura AM, Heilbrun LK, et al. Prospective study of alcohol consumption and cancer. *N Engl J Med* 1984; 310: 617-22.
34. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 873-77.
35. Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, et al. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 881-86.
36. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-71.
37. Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, et al. Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv* 1991; 11: 5-13.
38. Andersson SO, Walke A, Bergström R, Adami HO, Enghalm G, Englund A, Nyren O. Body size and prostate cancer: A 20 Years follow-up study among 135000 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997 Mar; 89(5): 385-89.
39. Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lenke JH, Cohen MB, Lubaroff DM, Wallace RB. Association of smoking, body mass and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65 Rural Health study (United States). *Cancer causes control* 1999; 8: 229-38.
40. Stellman SD, Demers PA, Colin D, Boffetta P. Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Prevention Study-II(CPS-II). *Am J Int Med* 1998; 34(3): 229-37.
41. Krstev S, Baris D, Stewart P, et al. Occupational risk factors and prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Am J Ind Med* 1998; 34(5): 421-30.

42. Kolonel LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7(1): 83-94.

43. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineal space invasion in the local spread of

prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989; 142: 763-68.

44. Griffiths K, Morton SM, Denis L. Certain aspects of molecular endocrinology that relate to the influence of dietary factors on the pathogenesis of prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 443-55.

---

**Контакт:** Слободан Суботић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд. Црнотравска 27, Београд, e-mail: slobasubotic@yahoo.com