



UČESTALOST PLUĆNIH METASTAZA KOD PACIJENTA SA KARCINOMOM PROSTATE

THE FREQUENCY OF PULMONARY METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER.

Milka Vještica*, Jelena Berendika*, Saša Jungić*, Zdenka Gojković*, Milica Petrović†, Jelena Jovanić‡, Slavica Vrančić*, Sandra Đukić*, Jelena Rožić*, Dejan Đokanović*

Sažetak:

Karcinom prostate je drugi po učestalosti karcinom u muškoj populaciji. Javlja se podjednako često u formi lokalizovane, lokalno uznapredovale i metastatske bolesti. Pojedini pacijenti sa lokalizovanom i lokalno uznapredovalom bolešću vremenom razvijaju metastaze u druge organe, dok pacijenti sa metastatskom bolešću dalje progrediraju. Iako su kosti najčešće mjesto metastaza karcinoma prostate, određeni broj pacijenata razvija i metastaze u plućnom parenhimu. Ovi pacijenti imaju agresivniju formu bolesti koja brže progredira. Takođe, važno je razlikovati metastaze karcinoma prostate od sinhronih oblika drugih karcinoma, jer oni zahtijevaju drugačiji terapijski pristup. Naše istraživanje je sprovedeno na slučajno odabranom uzorku od 96 pacijenata sa karcinomom prostate, liječenih u Klinici za onkologiju u periodu od 01.01.2013. godine do danas. Najčešći histološki tip (98%) bili su adenokarcinomi, dok su u 2% slučajeva zabilježene mješovite forme adenokarcinoma i neuroendokrinog tumora. U analiziranoj grupi, prosječna dob pacijenata iznosila je 69,4 godine (raspon od 55 do 90 godina). Prosječno vrijeme do pojave metastaza kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom bilo je 58,5 mjeseci, kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću 51,4 mjeseca, dok je vrijeme do progresije metastatske bolesti iznosilo 23,4 mjeseca. Prosječno vrijeme preživljavanja pacijenata sa metastazama u jednom organskom sistemu iznosilo je 56,1 mjesec i statistički se značajno razlikovalo u odnosu na pacijente sa zahvaćena dva ili više organska sistema, kod kojih je preživljavanje iznosilo 49,8 mjeseci. U zavisnosti od zahvaćenog organskog sistema, najkraće preživljavanje zabilježeno je kod pacijenata sa plućnim metastazama 28,3 mjeseca. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je prisustvo plućnih metastaza loš prognostički faktor kod pacijenata sa karcinomom prostate. Ključne riječi: karcinom prostate, plućne metastaze, prognostički faktori

UVOD

Karcinom prostate je čest maligni tumor kod muškaraca [1], drugi po učestalosti odmah iza karcinoma pluća, dok je u razvijenim zemljama čak češći od karcinoma pluća. Najčešće obolijevaju muškarci starije životne dobi, a najčešća patohistološka forma je adenokarcinom prostate. Liječenje ovog karcinoma je kompleksno i dugotrajno, te često zahtijeva više terapijskih modaliteta

(hormonoterapiju, radioterapiju, hemoterapiju, ciljanu terapiju).

Onkološka udruženja, poput Evropskog društva za medicinsku onkologiju (European Society for Medical Oncology – ESMO) i Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), definisala su smjernice za liječenje karcinoma prostate. Liječenje prvenstveno zavisi od stepena proširenosti bolesti:



lokalizovana, lokalno uznapredovala ili metastatska bolest.

Pacijenti koji od početka imaju metastatsku bolest, ili je razviju naknadno, imaju lošiju prognozu i obično fatalan ishod. Od broja i lokalizacije metastaza u velikoj mjeri zavise i vrijeme do progresije bolesti, kao i ukupno preživljavanje. Najčešće mjesto metastaziranja karcinoma prostate su kosti, ali u značajnom broju slučajeva javljaju se i druge lokalizacije, kao što su limfni čvorovi retroperitoneuma, medijastinalni limfni čvorovi, pluća, jetra i centralni nervni sistem (CNS).

Dijagnostička obrada i patohistološka potvrda prisustva metastaza u plućima, u odnosu na primarni tumor pluća, od izuzetnog su značaja za dalje liječenje pacijenta.

U ovom radu analiziraćemo učestalost plućnih metastaza kod pacijenata sa karcinomom prostate, kao i karakteristike tih pacijenata.

METODE

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna opservaciona studija na uzorku od 96 pacijenata sa karcinomom prostate, koji su novoverifikovani i započeli liječenje u Klinici za onkologiju u periodu od 01.01.2013. do 01.01.2016. godine. Period praćenja ovih pacijenata bio je osam godina.

Patohistološka dijagnoza postavljana je analizom parafinskih blokova primarnog tumora, prema standardizovanim metodama u Zavodu za patologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci. Stadijum bolesti određivan je na osnovu TNM klasifikacije, sedma revizija. Od ukupnog broja pacijenata, 32 su imala primarno lokalizovanu bolest, 32 lokalno uznapredovalo, a 32 metastatsku bolest.

Metastaze su definisane kao prisustvo tumora na udaljenim lokalizacijama, izvan prostate i regionalnih limfnih čvorova male karlice.

Metastatske lokalizacije uključivale su:

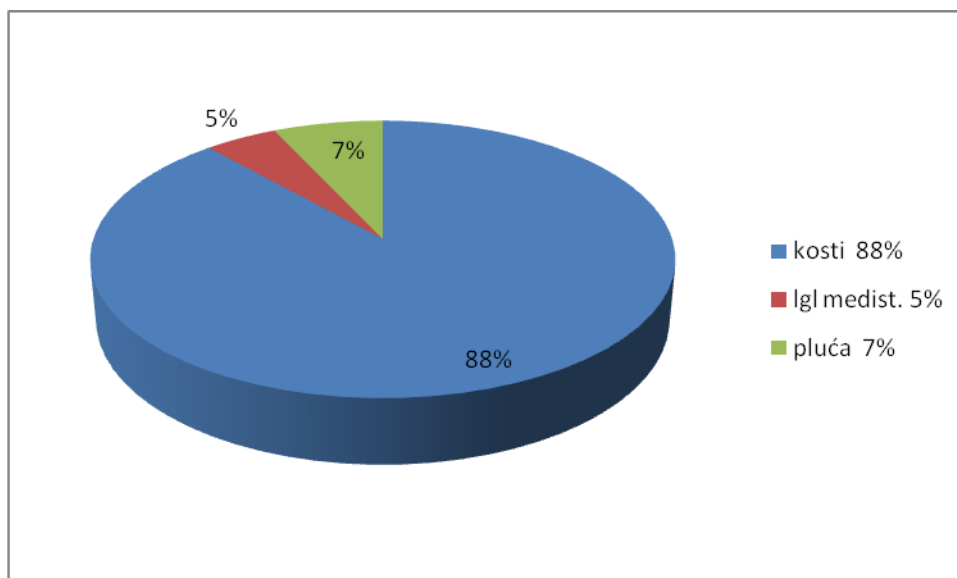
kosti (uključujući koštanu srž), jetru, pluća (uključujući medijastinalne limfne čvorove), mozak (uključujući horoideu, centralni nervni sistem, hipofizu, leptomeninge i frontalne sinuse).

Rezultati istraživanja su predstavljeni grafikonički i tekstualno.

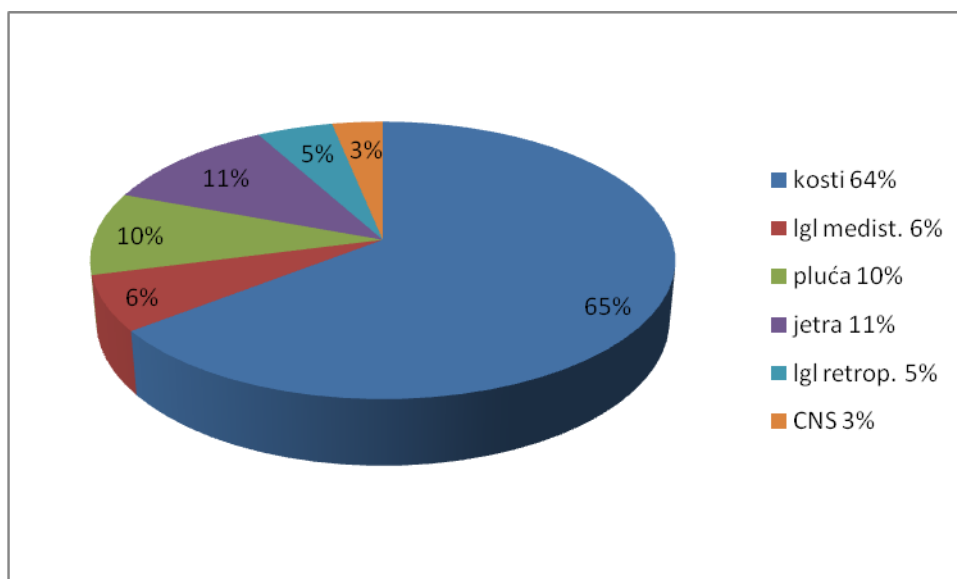
REZULTATI

U analiziranoj grupi od 96 pacijenata, prosječna dob iznosila je 69,4 godine (u rasponu od 55 do 90 godina). Svi pacijenti bili su muškog pola. Histološki: 97,9% pacijenata imalo je adenokarcinom,, dok je kod 2,1% utvrđena mješovita forma adenokarcinoma i neuroendokrinog tumora.

U grupi pacijenata sa lokalizovanim karcinomom, 6,25% je razvilo metastatsku bolest tokom praćenja. U grupi sa lokalno uznapredovalim karcinomom, 37,5% pacijenata razvilo je metastatsku bolest, dok su u trećoj grupi (sa primarno metastatskom bolešću) svi pacijenti već na početku imali metastaze u jednom (93%) ili dva organska sistema (7%). Kod dodatnih 40,6% pacijenata iz ove grupe, tokom vremena su se razvile metastaze u dva ili više organska sistema. Na Grafikonima 1 i 2 prikazana su najčešća metastatska mjesta u trenutku dijagnostifikovanja bolesti i sva metastatska mjesta koja su se javila tokom praćenja bolesnika.



Grafikon 1. Najčešća primarna mjesta metastaza karcinoma prostate.



Grafikon 2. Sva metastatska karcinoma prostate koja su se razvila tokom praćenja.

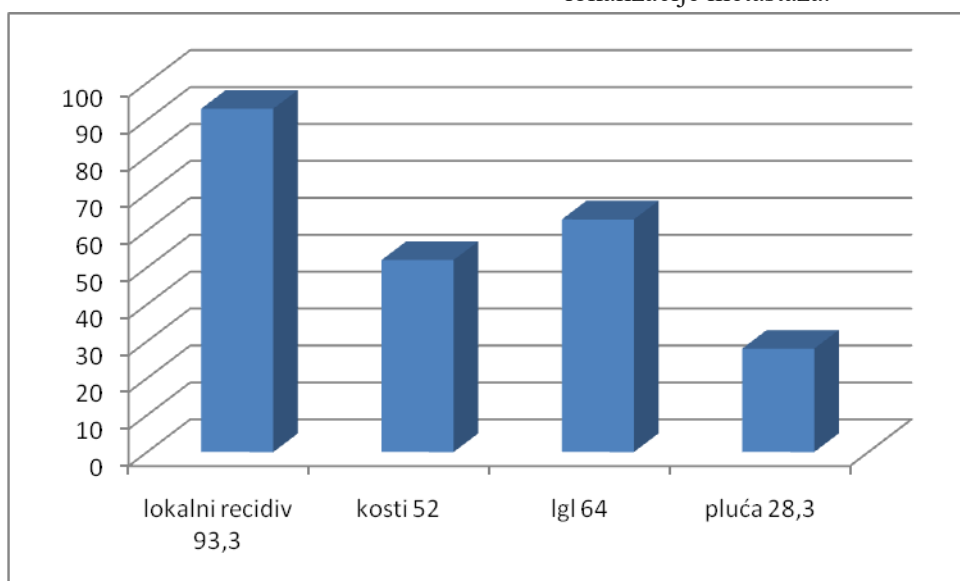
Prosječno vrijeme do pojave metastaza kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom iznosilo je 58,5 mjeseci, dok je kod pacijenata sa lokalno uznapredovalom bolešću iznosilo 51,4 mjeseca. Period do progresije metastatske bolesti bio je 23,4 mjeseca. Ukupno prosječno

vrijeme preživljavanja iznosilo je 53,7 mjeseci. Pacijenti sa lokalizovanom i lokalno uznapredovalom bolešću, koji su tokom praćenja razvili metastaze, prosječno su živjeli 73,9 mjeseci, dok su pacijenti koji su od



početka imali metastatsku bolest prosječno živjeli 44,8 mjeseci.

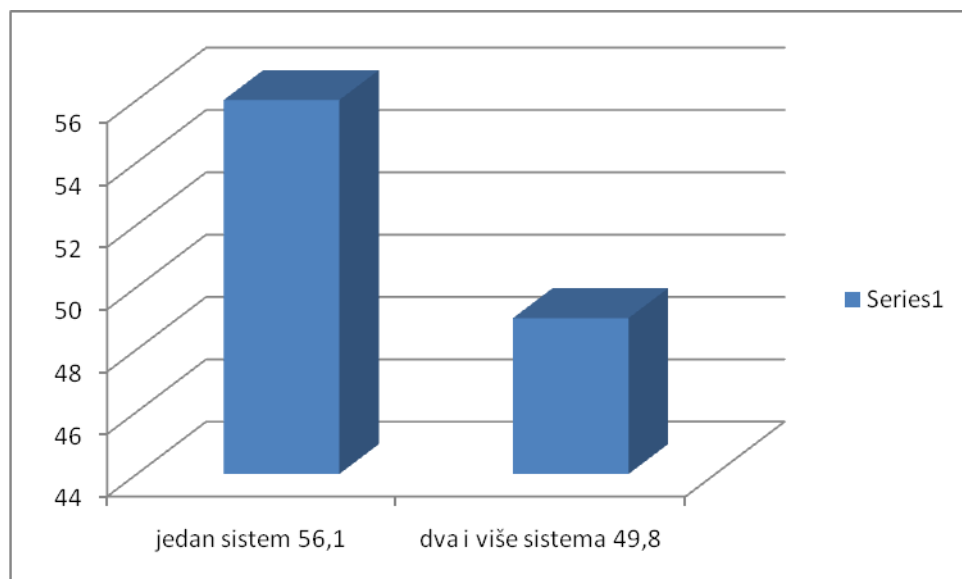
Na Grafikonu 3 prikazano je prosječno preživljavanje pacijenata u zavisnosti od lokalizacije metastaza.



Grafikon 3. Preživljavanje pacijenta u odnosu na mjesto metastaza

Takođe, pacijenti kod kojih su bila zahvaćena dva ili više organska sistema imali su kraće preživljavanje u odnosu na grupu pacijenata

kod kojih je bio zahvaćen samo jedan organski sistem (Grafikon 4)



Grafikon 4. Prosječno vrijeme preživljavanje u odnosu na broj zahvaćenih organaskih sistema.

DISKUSIJA

Karcinom prostate je široko rasprostranjena maligna bolest u muškoj populaciji. Liječenje



metastatske bolesti je kompleksno i zavisi od stepena proširenosti bolesti. Tokom našeg istraživanja, u grupi pacijenata sa lokalizovanim karcinomom, 6,25% je razvilo metastatsku bolest. U grupi sa lokalno uznapredovalim karcinomom, 37,5% pacijenata je razvilo metastatsku bolest, dok su u trećoj grupi svi pacijenti od početka imali metastatsku bolest u jednom (93%) ili dva organska sistema (7%), a kod dodatnih 40,6% pacijenata tokom vremena su se razvile metastaze u dva ili više organskih sistema.

Ovakvi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji navode da će trećina pacijenata sa lokalizovanom i lokalno uznapredovalom bolešću progredirati u metastatsku formu bolesti [2]. Takođe, svi pacijenti sa metastatskom bolešću će vremenom postati kastracijski rezistentni [3] i razviti veći volumen metastatske bolesti. Volumen metastatske bolesti i broj zahvaćenih organskih sistema direktno utiču na preživljavanje. U našem istraživanju, prosječno vrijeme preživljavanja pacijenata sa metastazama u jedan organski sistem bilo je 56,1 mjesec, što se značajno razlikuje od pacijenata koji su imali metastaze u dva ili više organskih sistema. Ovi podaci su u skladu sa rezultatima drugih studija [4, 5], koje pokazuju da pacijenti sa manjim volumenom bolesti i zahvaćenim samo jednim organom žive značajno duže u odnosu na pacijente sa zahvaćenim dva ili više organskih sistema i većim obimom malignog procesa.

U odnosu na organski sistem, najkraće preživljavanje imali su pacijenti sa plućnim metastazama (28,3 mjeseca), dok su pacijenti sa metastazama u limfnim čvorovima imali 64 mjeseca, a pacijenti sa metastazama u kostima 52 mjeseca. Ovi nalazi su u skladu sa istraživanjem Fabozza i saradnika [6].

Pacijenti koji su imali lokalni recidiv bolesti imali su najduže prosječno preživljavanje, koje je iznosilo 93,6 mjeseci.

ZAKLJUČAK

Prisustvo metastaza kod pacijenata sa karcinomom prostate je česta pojava, bilo da su metastaze prisutne od početka liječenja, bilo da se razviju naknadno. Primarno mjesto metastaza direktno utiče na dužinu preživljavanja. Od svih pacijenata sa metastatskom bolešću, pacijenti sa metastazama u plućima imaju najlošiju prognozu, a njihovo vrijeme preživljavanja je najkraće. Zbog toga, ova grupa pacijenata od početka liječenja zahtijeva poseban nadzor i treba biti razmatrana za primjenu terapija koje dovode do produženog preživljavanja.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32907777.
3. Mahon KL, Henshall SM, Sutherland RL, Horvath LG. Pathways of chemotherapy resistance in castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jul 4;18(4):R103-23. doi: 10.1530/ERC-10-0343. PMID: 21565970.
4. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, Graefen M, Montorsi F, Sun M. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):325-34. doi:



- 10.1016/j.eururo.2014.07.020. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25108577.
5. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, Graefen M, Montorsi F, Sun M. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):325-34. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25108577.
6. Fabozzi SJ, Schellhammer PF, el-Mahdi AM. Pulmonary metastases from prostate cancer. *Cancer*. 1995 Jun 1;75(11):2706-9. doi: 10.1002/1097-0142(19950601)75:11<2706::aid-cncr2820751111>3.0.co;2-y. PMID: 7743474.

Abstract: Prostate cancer is the second most common malignancy in the male population. It occurs with similar frequency in localized, locally advanced, and metastatic forms. Some patients with localized or locally advanced disease eventually develop metastases in other organs, while those with metastatic disease experience further progression. Although bone is the most common site of prostate cancer metastases, a number of patients also develop metastases in the lung. These patients tend to have a more aggressive form of the disease, which progresses more rapidly. It is also important to differentiate between prostate cancer metastases and synchronous forms of other cancers, as these require a different therapeutic approach. Our study was conducted on a randomly selected sample of 96 patients with prostate cancer treated at the Oncology Clinic from January 1, 2013, to the present. The most common histological type (98%) was adenocarcinoma, while 2% of cases presented as mixed forms of adenocarcinoma and neuroendocrine tumors. In the analyzed group, the average age of patients was 69.4 years (ranging from 55 to 90 years). The average time to the appearance of metastases in patients with localized cancer was 58.5 months, in those with locally advanced disease 51.4 months, and the time to progression of metastatic disease was 23.4 months. The average survival time of patients with metastases in a single organ system was 56.1 months, which was statistically significantly different from the survival of patients with two or more affected organ systems, whose survival averaged 49.8 months. Based on the affected organ system, patients with lung metastases had the shortest survival time 28.3 months. Based on these findings, the presence of lung metastases is considered a poor prognostic factor in patients with prostate cancer. **Keywords:** prostate cancer, lung metastases, prognostic factors

Milka Vještica
Klinika za onkologiju
Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

* Klinika za onkologiju UKC Republike Srpske, Banja Luka

† Zavod za Patologiju UKC Republike Srpske, Banja Luka

‡ Klinika za kardiovaskularne bolesti UKC Republike Srpske, Banja Luka