

# Karcinom prostate: od etiologije do liječenja

---

Odeh, Sahar

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:234999>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





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

Sahar Odeh

KARCINOM PROSTATE: OD ETIOLOGIJE DO LIJEČENJA

Diplomski rad

U Rijeci, 2020.

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

Sahar Odeh

KARCINOM PROSTATE: OD ETIOLOGIJE DO LIJEČENJA

Diplomski rad

U Rijeci, 2020.

Mentor rada: izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_, u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
2. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži 51 stranicu, 2 slike, 6 tablica, 122 literaturna navoda

## **ZAHVALE**

*Veliko hvala mojem mentoru izv.prof.prim.dr.sc. Deanu Markiću što je pristao biti mojim mentorom te pomogao svojim savjetima i ustupljenim materijalima. Hvala Vam na svakom izdvojenom vremenu i susretljivosti.*

*Hvala svim kolegama s fakulteta posebno onima koji su tijekom ovog školovanja prerasli u prijatelje koji su upotpunjavali i uveseljavali moje studentske dane na najbolji mogući način.*

*Posebno hvala mojoj Jeleni na svemu što je učinila za mene tako nesebično i iskreno. Hvala ti na savršenom prijateljstvu i što si tu da me prodrmaš i spustiš na zemlju kada mi je potrebno!*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na strpljenju i podršci, a posebno i najveće hvala mojim roditeljima i sestri!*

*Mama i tata veliko vam hvala što ste mi omogućili da studiram u drugom gradu, što ste vjerovali u mene i kada sama nisam. Hvala vam na bezgraničnoj ljubavi i strpljenju, na svakoj riječi podrške koju ste mi uputili svaki put u pravom trenutku! Hvala vam mama i tata što postojite za mene i uz mene u svakoj mojoj borbi, što mi pomažete da postanem jača i nikad ne odustanem od onoga što želim!*

*Hvala ti seko što si me uvijek gurala naprijed i bila uz mene kada sam to trebala. Hvala ti na svemu u čemu si mi pomogla i što me trpiš svih ovih godina, paziš na mene i bodriš me! Hvala ti na svakom savjetu koji su mi nesebično udijelila, izmamljenom osmijehu i naši veselim danima! Hvala ti što savršeno igraš ulogu moje sestre!*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. Anatomija prostate .....	3
3.2. Histologija prostate .....	4
3.3. Fiziologija prostate .....	6
3.4. Karcinom prostate .....	6
3.4.1. Epidemiologija .....	7
3.4.2. Etiologija .....	7
3.4.2.1. Nepromjenjivi čimbenici .....	8
3.4.2.2. Promjenjivi čimbenici .....	9
3.4.3. Patologija i patohistologija .....	11
3.4.4. Klasifikacija .....	13
3.4.5. Dijagnostika .....	17
3.4.5.1. Digitorektalni pregled (DRP) .....	17
3.4.5.2. PSA .....	18
3.4.5.3. Transrektalna sonografija .....	21
3.4.5.4. Biopsija .....	21
3.4.6. Klinička slika .....	23
3.4.7. Liječenje .....	24
3.4.7.1. Kirurško liječenje – radikalna prostatektomija .....	25
3.4.7.2. Radioterapija .....	27
3.4.7.3. Hormonsko liječenje .....	29
4. RASPRAVA .....	31
5. ZAKLJUČAK .....	35
6. SAŽETAK .....	36
7. SUMMARY .....	37
8. LITERATURA .....	38
9. ŽIVOTOPIS .....	51

### **Popis skraćenica i akronima:**

AAH- eng. *atypical adenomatous hyperplasia*, atipična adenomatozna hiperplazija

ASAP- eng. *atypical small acinar proliferation*, atipična proliferacija malih acinusa

ATP- eng. *adenosine triphosphate*, adenzin trifosfat

BCR- eng. *biochemical recurrence*, biokemijski povrat bolesti

BHP- eng. *benign prostatic hyperplasia*, benigna hiperplazija prostate

BMI- eng. *body mass index*, indeks tjelesne mase

BRCA 1- eng. *breast cancer 1 gene*, gen tumora dojke 1

BRCA 2 – eng. *breast cancer 2 gene*, gen tumora dojke 2

CTR 3D- eng. *three dimensional conformal radiation therapy*, trodimenzionalna konformalna radioterapija

DHT- eng. *dihydrotestosterone*, dihidrotestosteron

DRP- digitorektalni pregled

DVT- eng. *deep vein thrombosis*, duboka venska tromboza

EGF- eng. *epidermal growth factor*, epidermalni čimbenik rasta

HGPIN- eng. *high grade prostatic intraepithelial neoplasia*, intraepitelna neoplazija visokog stupnja

IMRT- eng. *intensity-modulated radiotherapy*, radioterapija moduliranog intenziteta

LGPIN- eng. *low grade prostatic intraepithelial neoplasia*, intraepitelna neoplazija niskog stupnja

PAH- eng. *polycyclic aromatic hydrocarbons*, policiklički aromatski ugljikovodici

PAP- eng. *prostatic acid phosphatase*, kisela fosfataza prostate

PIN- eng. *prostatic intraepithelial neoplasia*, prostatična intraepitelna neoplazija

PIA- eng. *prostatic intraepithelial neoplasia*, proliferacijska inflamatorna atrofija

PSA- eng. *prostate-specific antigen*, prostata specifični antigen

RP- eng. *radical prostatectomy*, radikalna prostatektomija

# 1. UVOD

U samom vrhu najčešćih sijela karcinoma srednje i starije muške populacije je karcinom prostate i time je postao vodeći javno-zdravstveni problem u svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj (1). Prostata je žlijezdani organ koji je podložan bolestima kao što su prostatitis i sindrom kroničnog bola u zdjelici, benigna hiperplazija prostate (adenom prostate), prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i karcinom prostate, koje utječu na život muškaraca, kako na samu kvalitetu tako i na duljinu života (2). Zadnjih godina učestalost karcinoma prostate se značajno povećala, odnosno sve više karcinoma u asimptomatskih muškaraca se otkriva zahvaljujući sve većoj dostupnosti PSA probira i biopsiji vođenoj transrektalnim ultrazvukom (TRUS), te samim digitorektalnim pregledom (DRP). Najčešće pacijenti nemaju simptome, niti znaju da imaju karcinom, a samim probirom se otkrije upravo asimptomatski karcinom i u najranijoj fazi bolesti. Također, postoji i pad smrtnosti zbog otkrivanja karcinoma u ranijim stadijima bolesti, ali i radi učinkovitog liječenja (3,4). Nažalost, brojni bolesnici umiru sa rakom, a ne od njega.



## **2. SVRHA RADA**

Obzirom da je karcinom prostate najučestaliji maligni tumor u muškaraca, svrha ovog rada je prikazati koje promjene na tkivu prostate vode nastanku istog, navesti potencijalne čimbenike rizika koje utječu na nastanak karcinoma prostate, te opisati kojim se dijagnostičkim metodama detektira karcinom prostate. Također, bit ovog rada je i navesti postupke liječenja karcinoma prostate, te navesti kako možemo utjecati na smanjenje čimbenika rizika.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Anatomija prostate

Prostata odnosno predstojna žlijezda je neparan mišićno-žlijezdani organ u muškaraca. Svojom oblikom, ali i veličinom nalikuje kestenu, pa se zbog toga koristi i naziv kestenjača (5). U odraslog muškarca, normalna prostata teži 20-30 g, visine je 2 cm, širine 4 cm i dužine 3 cm. Ovisno o dobi i tjelesnoj masi muškarca volumen prostate može varirati između 10-80 mL (6-7).

Smještena je duboko u zdjelici anteriorno u odnosu na završni dio debelog crijeva, posteriorno u odnosu na simfizu preponskih kostiju, te superiorno perinealnoj membrani i inferiorno mokraćnom mjehuru. Ispod baze mokraćnog mjehura, a iznad prostate nalaze se seminalne vezikule koje se spajaju sa odgovarajućim duktusom deferensom i tako tvore ejakulatorni kanal koji ulazi u prostatu. Svojom proksimalnim dijelom okružuje vrat mokraćnog mjehura, a distalnim okružuje početnih 3 cm uretre. Ima oblik obrnutog stošca, te na njoj razlikujemo četiri stijenke, apeks i bazu. Četiri stijenke jesu: prednja, stražnja i dvije lateralne, *facies anterior, posterior et inferolaterales*. Kroz rektum, DRP-om se stražnja stijenka lako palpira. Prema gore, okrenuta je baza prostate koja se nastavlja na mokraćni mjehur, a vertikalno kroz centar žlijezde prolazi mokraćna cijev koja je nagnuta anteriorno u razini verumontanuma. Apeks prostate leži na gornjoj fasciji urogenitalne dijafragme i okrenut je prema dolje, te prelazi u poprečno prugasti vanjski sfinkter uretre koji tijekom relaksacije proksimalni uretralni segment održava zatvorenim i sprječava retrogradni protok seminalne tekućine (5-10).

Prostata se sastoji od dvaju režnjeva, koje na stražnjoj strani u medijalnoj liniji razdvaja plitka, okomita brazda na *lobus prostaticae dexter et sinister*. Srednji režanj prostate (lat. *lobus prostaticae medius*) se nalazi na gornjem dijelu stražnje strane gdje ulaze ejakulatorni kanali (lat. *ductus ejaculatorii*) u prostatu (8,5). Položaj prostate održavaju s prednje strane puboprostatični

ligament, a sa donje vanjski uretralni sfinkter i perinealna membrana (6). Stražnji dio prostate i prednji zid rektuma dijeli čvrsta Denonvillierova (rektovezikalna) fascija zbog čega je rijetka pojava širenja karcinoma prostate na rektum. Skeletni mišić urogenitalne dijafragme se širi na prostatu na najapikalnijem dijelu žlijezde (11-12).

Prema McNealu prostata je podijeljena na pet zona: centralnu, prijelaznu, perifernu, periuretralnu i prednju fibromuskularnu zonu. Periferna zona je najveća (oko 70%) i upravo tu nastaje najveći broj karcinoma. McNealov model često se zbog praktičnih razloga pojednostavljuje, pa se vanjski periferni dio koji uključuje i centralnu zonu smještenu prema bazi prostate označava kao periferna zona, a unutarnji centralni periuretralni dio kao tranzicijska zona (9,13).

### **3.2. Histologija prostate**

Prostata je izvana prekrivena tankom, no čvrstom ovojnicom, *capsula prostatica* koju obavija rahlo vezivno tkivo koje pripada pelvičnoj fasciji, visceralnoj ovojnici koja je naprijed tanka, a sa stražnje strane deblja, te se stapa sa retrovezikanlim septumom, a bočno se nastavlja u puboprostatični ligament. Između kapsule i zdjelične fascije nalazi se prostatični venski i živčani plexus (8,13). Vezivno-tkivne pregrade polaze od čahure i dijele prostatu u režnjeve (2,14).

Tkivo prostate, *parenchyma*, sastoji se od mišićnog dijela, *substantia muscularis* i žlijezdanog dijela, *ductuli prostatici*. Većim dijelom, oko 70% građena je od tubuloalveolarnih žlijezda, dok ju manjim dijelom, oko 30%, izgrađuje glatkomišićni dio, odnosno stroma. Žlijezdano tkivo građeno je od brojnih folikula, koji se preko 12-20 izvodnih kanala otvaraju u prostatični dio uretre. Kanale čine tubularne strukture koje se granaju i završavaju u acinusima. Žlijezde su okružene obilnom fibromuskularnom stromom građenom od fibroblasta, glatkih mišićnih stanica, neuromuskularnog tkiva i limfocita integriranih u izvanstanični matriks. Prostata sadrži dvije skupine žlijezda: jednu skupinu čine mukozne žlijezde smještene više

sprijeda i sa strane mokraćne cijevi, periuretralno, te drugu skupinu, submukozne žlijezde u centralnoj zoni i glavne žlijezde koje zauzimaju većinu, tj. perifernu zonu žlijezde. Najveći dio volumena sekreta prostate izlučuju glavne žlijezde. Glavne žlijezde i žlijezde submukoze mogu biti ishodište malignih stanica karcinoma prostate (5, 14-16).

Prostata je građena od epitelnih i stromalnih stanica, te izvanstaničnog matriksa kojeg čini bazalna membrana i matriks. Normalni epitel prostate sastoji se od sekretornih, prijelaznih, bazalnih i neuroendokrinih stanica. Sekretorne stanice su visoke i cilindrične. To su zrele, diferencirane stanice koje se ne dijele, luče prostatični sekret i bogate su kiselim fosfatazom (eng. *prostatic acid phosphatase*, PAP) i prostata specifičnim antigenom (eng. *prostate-specific antigen*, PSA). Jezgra se nalazi u donjoj trećini stanice uz bazalnu membranu. Između sekretornih stanica i bazalne membrane smještene su bazalne stanice koje su znatno manje i spljoštene, nalik cigareti. Jezgra bazalnih stanica je okrugla, dok je membrana bogata ATP-azom, a citoplazma keratinom, te njihova uloga zasad nije poznata. Proliferirajuće, prijelazne stanice su bogate tiamidinom i imaju sposobnost diobe. Na regulaciju rasta i funkciju sekretornih stanica djeluju neuroendokrine stanice smještene u sluznici prostatičnog dijela uretre, te između izvodnih kanalića i glavnih epitelnih stanica acinusa. Niže su od glavnih stanica i sadrže mnoštvo sitnih zrnaca u bazalnim dijelovima citoplazme. Razlikujemo tri vrste neuroendokrinih stanica: najbrojniji tip sadrži serotonin i tiroid stimulirajući hormon (TSH), dok preostala dva tipa luče somatostatin i kalcitonin (2, 17-20).

Izvanstanični matriks je poveznica između strome i epitelnih stanica prostate, te djeluje kao skelet koji se sastoji od različitih molekula. Građen je od strukturalnih proteina (elastina i kolagena), specijaliziranih proteina (laminin, lektin, fibronektin, fibrilin, tenascina i drugih), te proteoglikana. Izvanstanični matriks čini i bazalna membrana građena najvećim dijelom od kolagena tipa IV i V, glikolipida, složenih polisaharida i glikozaminoglikana (2, 16-18,20).

### **3.3. Fiziologija prostate**

Prostata je egzokrina akcesorna spolna žlijezda koja luči brojne važne biološke čimbenike poput: spermina, fruktoze, limunske kiseline, prostaglandina, proteina i enzima poput proteaze, fosfataze, esteraze i imunoglobulina (2). Epitelne stanice periferne zone stvaraju prostatičnu tekućinu, što je glavna funkcija prostate. Prostatična tekućina je rijetka, mliječno bijele boje i bogata je cinkom, kalcijem, magnezijem, poliaminima, citratima, kolesterolom, fosfolipidima, proteinima (PSA, PAP, aktivatorom plazminogena, seminom) i drugim enzimima. Kapsula prostate se tijekom izlučivanja kontrahira zajedno sa kontrakcijama vas deferensa i time prostatični sekret zajedno sa seminalnom tekućinom i spermom, te malim količinama tekućine iz mukoznih žlijezda tvori sjemenu tekućinu. Prostatična tekućina ima važnu ulogu u poboljšanju uspješnosti oplodnje jajne stanice jer je vaginalna sekrecija kisela, a prostatična tekućina blago lužnata čime povišuje pH i time povećava pokretljivost i preživljenje spermija (2,21).

Prostata izlučuje prostata specifični antigen, serinsku proteazu koja se većim dijelom izlučuje u prostatični sekret, ali manjim dijelom i u cirkulaciju. PSA je pod utjecajem EGF koji smanjuje njegovo lučenje, te pod utjecajem androgena koji pojačavaju stvaranje istog. PSA se primjenjuje kao marker prilikom probira pacijenata na karcinom prostate budući da je specifičan za epitel prostate (8,20,22).

### **3.4. Karcinom prostate**

Karcinom prostate najčešći je maligni tumor u muškaraca i nalazi se na prvom mjestu u Republici Hrvatskoj prema učestalosti, a iza njega slijedi rak pluća, bronha i traheje. Patohistološki, najčešće je riječ o adenokarcinomu, nastalom iz epitela perifernog dijela žljezdanih acinusa (1,23). Uznapredovala životna dob, kao i pozitivna obiteljska anamneza jedan su od glavnih čimbenika rizika. Bolesnici se najčešće žale na otežanu mikciju uz naprezanje, nikturiju i povećanu učestalost mokrenja, iako se ovi simptomi mogu javiti i kod

adenoma prostate. Karcinom prostate pretežno metastazira u regionalne limfne čvorove i kosti, a budući da je aksijalni skelet najčešće zahvaćen metastazama, pacijenti se žale i na bolove u leđima (24).

### **3.4.1. Epidemiologija**

Jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu jesu karcinomi koji su se smjestili visoko na ljestvici i zauzeli drugo mjesto. U 2018. godini od karcinoma je u svijetu umrlo 9,6 milijuna ljudi, a karcinom prostate spada u peti uzrok smrti u muškaraca u svijetu (25). Rak prostate drugi je najčešći karcinom u muškaraca i četvrti najčešći karcinom općenito u svijetu sa 1,3 milijuna novooboljelih u 2018. godini, dok je 2012. godine ta brojka bila nešto manja (1,1 milijuna) iz čega vidimo da je pojava karcinoma prostate u porastu i time postaje vodeći javno-zdravstveni problem (3, 26). Prevalencija karcinoma prostate u dobi do 30 godine iznosi 5%, međutim pobol od raka prostate povećava se u višim dobnim skupinama pa tako u osoba starijih od 79 godina prevalencija iznosi 59% (27). Medijan smrtnosti od karcinoma prostate je 80 godina, a najveći broj smrti je između 75 i 84 godine (28).

Incidencija raka prostate razlikuje se ovisno o zemljopisnoj lokaciji, rasi, ekonomskom statusu, zdravstvenoj zaštiti i informiranosti pučanstva. Najmanju incidenciju imaju zemlje Dalekog istoka (Kina, Japan, Indija), a najveću Australija, Novi Zeland i Sjeverna Amerika, te zemlje Zapadne i Sjeverne Europe, dok mala stopa u Istočnoj i Južnoj Europi pokazuje kontinuirani rast. Visoka incidencija u mnogim zapadnim i sjevernim zemljama odražava slučajno otkrivene slučajeve karcinoma PSA testom. Puno je manja razlika u smrtnosti u svijetu. Stopa smrtnosti najveća je u Africi, nešto manja u Središnjoj i Južnoj Americi, zatim Europi, Sjevernoj Americi, Australiji, a u Aziji je najmanja (2, 25, 26, 29).

### **3.4.2. Etiologija**

Zasada nije poznata etiologija karcinoma prostate, ali postoje određeni čimbenici rizika koji koreliraju s njegovim nastankom, a podijeljeni su na nepromjenjive i promjenjive. Nepromjenjive čimbenike rizika čine životna dob, etnička pripadnost, te pozitivna obiteljska

anamneza, dok promjenjive okolišni čimbenici, čimbenici životnog stila i drugi potencijalno rizični čimbenici.

#### **3.4.2.1. Nepromjenjivi čimbenici**

Jedan od najvažnijih rizičnih faktora je starenje. Kod djece i adolescenata rijetka je pojava karcinoma prostate; zabilježeno je svega 5 bolesnika koji su mlađi od 10 godina i 21 bolesnik u dobi od 10 i 21 godinu. Osim toga rijetko se javlja prije 45. godine, a šanse za dobivanje naglo se povećavaju nakon 50-te godine života (8, 30). Stoga se karcinom prostate smatra karcinomom starije životne dobi, a to potvrđuju i nalazi biopsije gdje je u dobi između 50 i 60 godine u muškaraca u 30% bolesnika dijagnosticiran karcinom. Nadalje 40-50% bolesnika bilo je u muškaraca između 60 i 70 godina, zatim više od 65% u dobi između 70 i 80 godina, 80% kod muškaraca u dobi od 80 godina, te u svih muškaraca koji su stariji od 90 godina (31).

Rasna i etnička pripadnost također su jedan od čimbenika rizika za nastanak karcinoma prostate. Najnižu stopu incidencije u svijetu ima Istočna Azija (Japanci, Kinezi), a najviša je zabilježena u Afroamerikanaca koji imaju 1,6 puta veću stopu u odnosu na bijelu rasu. Tijekom života Afroamerikanci imaju 9,8% vjerojatnosti razvoja bolesti, a razlog tome je veća koncentracija testosterona u krvi, te veći afinitet vezanja za androgeni receptor (32,33).

Rizik za razvoj karcinoma nosi i pozitivna obiteljska anamneza. Ukoliko je karcinom prostate dijagnosticiran kod trojice srodnika ili više, odnosno najmanje dvojice mlađih od 55 godina govorimo o nasljednom karcinomu prostate koji se javlja u 9% bolesnika. Dvostruko veći rizik imaju rođaci prvog koljena u odnosu na muškarce s negativnom obiteljskom anamnezom (34,35). Za osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom preporučuje se DRP i određivanje PSA nakon 40-te godine i time se potencijalni tumor dijagnosticira u ranijoj dobi (36). S obzirom da je složena genetska etiologija govorimo o poligenetskom obliku nasljeđivanja. Uočena je mutacija nekoliko gena poput HOXB13 koji se nerijetko javlja u osoba čiji su članovi obitelji dobili karcinom u ranijoj životnoj dobi. Smatra se da individualni rizik

povećava i to čak 5 puta u muškaraca koji su mlađi od 55 godina i do 8 puta u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Povećani rizik od karcinoma povezuje se sa delecijским mutacijama BRCA1 i BRCA2 gena i takvi bolesnici imaju veću šansu od razvoja agresivnijeg oblika karcinoma i kraće preživljenje (37-39). Opisane su i različite kromosomske abnormalnosti u osoba s karcinomom prostate. Delecije se najčešće pojavljuju na 8p21-22 kromosomu gdje je gen koji se smatra odgovornim za pokretanje karcinogeneze (lipoprotein lipaza) isključen. U androgen - neovisnom i u uznapredovalom, metastatskom karcinomu najčešće se nalazi genetska alteracija na 8q24 kromosomu (40).

#### **3.4.2.2. Promjenjivi čimbenici**

Mnogi egzogeni, okolišni čimbenici smatraju se povezanim s rizikom nastanka karcinoma prostate. Danas postoje mnogi faktori koji djeluju povoljno ili nepovoljno na karcinom prostate kao što su prehrana, konzumacija alkohola, pušenje, pretilost, nedostatna tjelesna aktivnost, dijabetes, hormoni, vazektomija, ali i brojni drugi čimbenici koji su dovedeni u vezu sa pojavom karcinoma (2,8).

Prehrana bogata životinjskim mesom, mastima i mliječnim proizvodima također predstavlja važan rizični čimbenik za nastanak karcinoma. Povećani unos crvenog mesa i masti životinjskog porijekla povećava rizik; naime dokazan je efekt prisutnih omega-6 polizasićenih masnih kiselina na poticanje rasta tkiva tumora. Istraživanja su pokazala da osobe koje puno konzumiraju mliječne proizvode imaju veći rizik razvoja karcinoma prostate jer time unose veću količinu kalcija, te se smatra da on snižava razinu aktivnog oblika vitamina D (1,25-dihidroksikolekalciferola) koji ima protektivnu ulogu (24,41-43).

Istraživanja su pokazala da korelaciju u uznapredovalim oblicima karcinoma prostate pokazuje i nedostatna tjelesna aktivnost, te povišeni indeks tjelesne mase ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ), te je uočeno 34% više oboljelih pretilih muškaraca nego onih s normalnim BMI (33). Konzumacija alkohola i pušenje također povećava rizik od nastanka karcinoma prostate. U ispitivanju provedenom među bijelim i crnim stanovništvom Sjedinjenih Američkih Država, povećano



uzimanje alkohola povezano je s povećanim rizikom karcinoma prostate zbog utjecaja alkohola na metabolizam spolnih hormona. Smatra se da izloženost karcinogenima iz duhanskog dima kao i utjecaj na hormone ima biološku ulogu u karcinogenezi karcinoma prostate. Metaanalizom je uočeno da osobe koje puše, ali i one koje su prestale pušiti, imaju povećani rizik morbiditeta i mortaliteta, a posebice oni pojedinci koji konzumiraju velike količine cigareta (44-46).

U rastu i razvoju stanica prostate kao i u razvoju karcinoma prostate važni su androgeni hormoni, posebice aktivni oblik testosterona, dihidrotestosteron (DHT) nastao pod utjecajem 5- $\alpha$  reduktaze. Učinak testosterona na tkivo prostate i stanice raka najbolje se vidi na primjeru eunuha koji, ukoliko su kastrirani prije puberteta, ne oboljevaju od karcinoma prostate. Uočeno je također da se u osoba koje boluju od nedostatka 5- $\alpha$  reduktaze karcinom prostate rijetko pojavljuje (47,48).

Na povezanost između vazektomije i karcinoma prostate ukazuje nekoliko velikih epidemioloških studija. Prema rezultatima nekih istraživanja, vazektomija povisuje do 1,85 puta relativni rizik od oboljenja, no bez povećanja rizika smrtnosti. U Sjedinjenim Američkim Državama provedena su tri retrospektivna istraživanja, međutim neka ispitivanja nisu mogla potvrditi da vazektomija povećava rizik nastanka karcinoma prostate, dok su neka pokazala da u muškaraca koji su imali vazektomiju u mlađoj dobi ili koji su u vrijeme kada je izvršena vazektomija imali najmanje 40 godina, rizik za nastanak karcinoma bio veći. Međutim, rezultati studija iz 2017. godine, provedenih u vazektomiranih muškaraca nisu pokazali statistički značajno povećanje rizika kako od morbiditeta, tako i od mortaliteta karcinoma prostate (33,49,50).

Utjecaj na povećani rizik karcinoma prostate ima i profesionalna izloženost česticama drvene prašine, policikličkim aromatskim ugljikovodicima (PAH), kadmiju, akrilonitril-akriličnim vlaknima, pesticidima kao i drugim tvarima. Otkriveno je kako osobe zaposlene u

drvnoj industriji imaju povećanu smrtnost od karcinoma prostate zbog izloženosti drvenoj prašini. Također, ugrožene su osobe zaposlene u termoelektranama, vatrogasci, te oni koji rade na održavanju željezničkih pruga jer su to poslovi gdje su izloženi PAH (51).

Veći rizik od nastanka karcinoma prostate zamijećen je u muškaraca sa spolno prenosivim bolesti poput HPV infekcije, gonoreje, te mogu biti posljedica inflamatornih promjena u prostati (52,53).

### ***3.4.3. Patologija i patohistologija***

Maligna transformacija prostate je postupna - prvo se manifestira kao prekanceroza poznatija kao prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) koja predstavlja reverzibilnu promjenu građenu od atipičnih stanica koje oblažu benigne duktuse i acinuse prostate, a rezultat je nenormalne proliferacije tih stanica koje ne invadiraju u stromu čime se zadržava sloj bazalnih stanica (23). PIN se klasificira u dva stupnja: PIN niskog (eng. *low grade PIN*, LGPIN) i PIN visokog stupnja (eng. *high grade PIN*, HGPIN), a takva klasifikacija ima veliki klinički značaj jer se HGPIN u 80% slučajeva povezuje s pojavom invazivnog karcinoma, dok je kod LGPIN-a rizik za pojavu karcinoma mali. Postoje nekoliko uzoraka HGPIN-a, a četiri glavna su resičasti, kribriformni, mikropapilarni i pljosnati, a ostali uzorci su mucinozni, pjenušavi, mali stanični neuroendokrini, te uzorak prstena pečatnjaka (54,55). Osim PIN-a, postoje i druge prekanceroze poput atipične proliferacije malih acinusa (ASAP), atipične adenomatozne hiperplazije (AAH), te proliferacijske inflamatorne atrofije (PIA). U istraživanjima je pokazano da PIA u razvoju karcinoma prostate predstavlja međufazu (56-57).

Adenokarcinom je patohistološki najzastupljeniji oblik karcinoma prostate, te čini više od 95% primarnih karcinoma prostate. Razlikujemo acinusni tip, porijekla iz epitelnih stanica prostatičkih acinusa koji je mnogo češći, te duktalni, vrlo rijedak jer ima lošu prognozu, a nastao iz prostatičkih duktusa (58). Na temelju imunohistokemijskih metoda i patohistološke analize moguće je razlikovati acinarnog od duktalnog adenokarcinoma (59). Histološki, karcinom

prostate, moguće je podijeliti u kategoriju koju tvore morfološki oblici acinarnog adenokarcinoma kojemu pripadaju atrofični oblik, mikrocistični, pseudohipertrofični, mucinozni, sakromatoidni, stanica poput prstena pečatnjaka, pleomorfnih velikostaničnih, te pjenušavi oblik i u kategoriju karcinoma histološkog izgleda koja je atipična za prostatu kojoj pripadaju oblici koji su rijetki, a to su mucinozni, duktalni, skvamozni karcinom, karcinom malih stanica te karcinom prijelaznih stanica (58). Karcinom prijelaznih stanica javlja se u 1 do 3% bolesnika i rijedak je, a nastaje iz urotelnih stanica periuretralnih žlijezda smještenih u prostatičkom dijelu uretre ili metaplazijom duktusa i acinusa. Još rjeđi je adenoskvamozni karcinom koji je vrlo agresivan i ima lošu prognozu, a smatra se da je inačica prijelaznog karcinoma koji nastaje iz kanalića središnjeg dijela prostate (60).

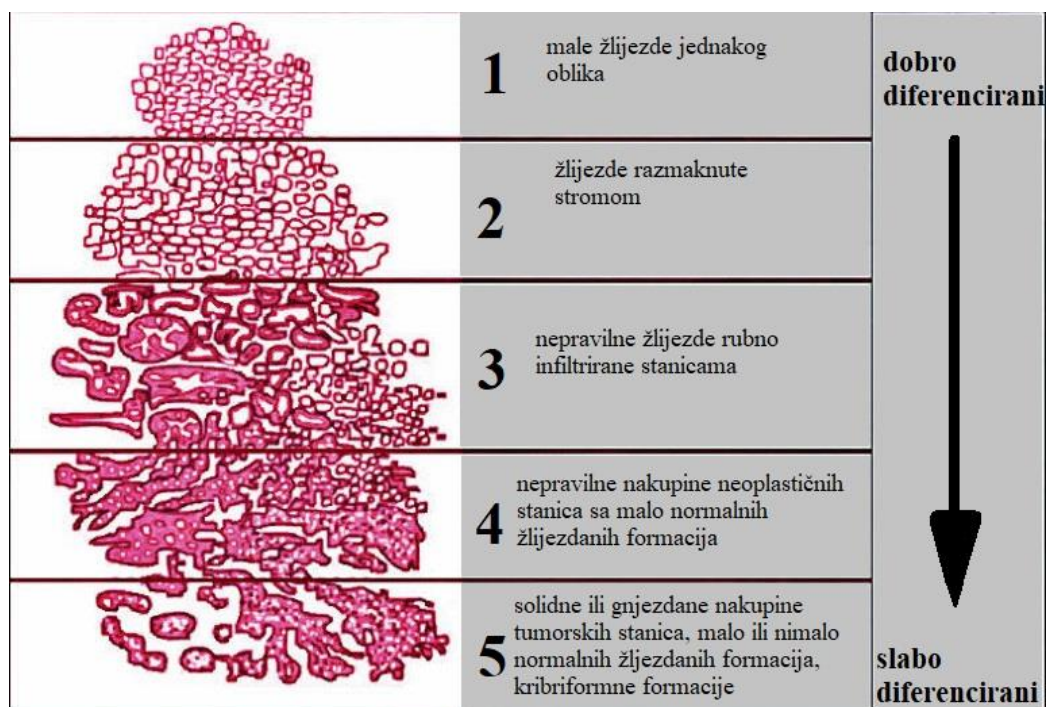
Oko 70-75% karcinoma nastaje u perifernoj zoni i to stražnjim i lateralnim dijelovima, 15-20% u prijelaznoj zoni i ti tumori su manji i nižeg gradusa u odnosu na tumore periferne zone. Najmanji broj, oko 10%, nađe se u centralnoj zoni koja nije dostupna palpaciji (61). Karcinom prostate često je multifokalan i to u 85% bolesnika. Periferno smješteni karcinom često se kroz kapsulu širi lokalno u okolna tkiva perineuralnom invazijom. Direktna ekstenzija u masno tkivo oko prostate i seminalne vezikule putem ejakulatornih vodova predstavlja najznačajniji rizični čimbenik za prisutnost udaljenih metastaza. Limfogeno se širi u regionalne limfne čvorove, a hematogeno u kosti i to najčešće u lumbosakralni dio kralježnice i aksijalni skelet, iako mogu biti zahvaćene sve kosti. Predilekcijska mjesta metastaziranja čine pluća, jetra i mozak, iako su metastaze u tim organima rijetke (58).

Makroskopski se najčešće prezentira kao tvrda tvorba, nepravilne žućkasto - bijele boje. Histološki kriteriji za karcinom jesu odsutnost bazalnih stanica i infiltrativni rast, a citološki kriteriji postojanje makronukleola u jezgri tumorskih stanica. Mikroskopski izgled kod dobro diferenciranih karcinoma može biti sličan normalnom žljezdanom tkivu prostate, dok kod slabije diferenciranih karcinoma tkivo prostate jedva se prepoznaje. Kod patohistološke analize

bitan je izgled jezgre i citoplazme karcinomskih stanica koji ovisi o citološkim osobinama stanica i kombinaciji građe. Na temelju promjene strukture žljezdanog tkiva i diferenciranosti, postavlja se patohistološka dijagnoza. Za procjenu stupnja karcinoma, odnosno ocjenu diferenciranosti karcinoma koristi se Gleasonov sustav (58, 61, 62).

#### **3.4.4. Klasifikacija**

Vrlo je važno kod svakog pacijenta procijeniti histološki stupanj, stupanj tumora i klinički stadij bolesti (63). U kliničkoj praksi najzastupljeniji za procjenu gradusa adenokarcinoma je Gleasonov sustav kojeg je razvio dr. Donald Gleason 1966. godine. Postoji 5 osnovnih stupnjeva u Gleasonovom sustavu koji se temelje na mikroskopskom nalazu. Stupanj diferencijacije ovisi o odnosu veličine jezgre i citoplazme, hiperkromaziji jezgara, mitotskoj aktivnosti, te promjeni arhitekture tkiva prostate i na temelju tih nalaza dodjeljuje se ocjena od 1 do 5, gdje 1 predstavlja dobro diferencirani karcinom, a 5 najslabije diferencirani (**Slika 1**). Međutim, kako je karcinom prostate većinom multifokalan i pokazuje heterogeni stupanj diferencijacije tumorskih stanica, definitivni stupanj diferencijacije karcinoma dobije se zbrojem ocjena dvaju najzastupljenijih histoloških uzorka čime se dobiva Gleasonov zbroj koji može iznositi od 2 do 10 (**Tablica 1**). Gleasonov zbroj najvažniji je prognostički čimbenik jer dobro korelira sa stupnjem proširenosti bolesti. Na umu treba imati da karcinomi čiji je Gleasonov zbroj jednak, lošiju prognozu ima onaj karcinom kojemu najzastupljenija komponenta ima veći broj, tj. lošiju diferencijaciju, pa tako npr. karcinom  $4+2=6$  ima lošiju prognozu od  $2+4=6$  (61, 64, 65).



**Slika 1.** Gleasonovo stupnjevanje karcinoma prostate (preuzeto i prilagođeno s web stranice: <http://www.clevelandhealth.info/prostate-cancer-gleason-score/> )

**Tablica 1.** Stupanj diferencijacije karcinoma prostate ovisno o Gleasonovom zbroju

Gleasonov zbroj	Stupanj diferencijacije
2-4	Dobro diferencirani
5-6	Srednje diferencirani
7	Srednje- slabo diferencirani *
8-10	Slabo diferencirani

\*ovisno o prevladavajućoj komponenti

Osim određivanja Gleasonovog zbroja, važno je procijeniti proširenost bolesti i odrediti stadij karcinoma kako bi se izabrao najbolji način liječenja, procijenila prognoza i kako bi se pratio učinak odnosno rezultat liječenja. Za procjenu proširenosti, tj. klasifikaciju tumora po stadijima najčešće se upotrebljava TNM klasifikacija koja se bazira na tri komponente gdje T predstavlja proširenost primarnog tumora, N zahvaćenost limfnih čvorova regije, te M odsutnost odnosno postojanje udaljenih metastaza. Kombinacija kliničkog pregleda, određivanje PSA, Gleasonov zbroj dobiven biopsijom najbolja je za određivanje stadija i prognoze bolesti. Dva su načina procjene stadija bolesti:

- klinički stadij - koji se zasniva na temelju fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza, nalazu biopsije i slikovnih metoda
- patološki - koji se određuje nakon radikalne prostatektomije s limfadenektomijom (66).

TNM klasifikaciju za procjenu proširenosti prikazuje **Tablica 2**. T komponenta se dijeli na 4 glavna stadija koji se svrstavaju u dvije grupe: tumor koji ne probija čahuru (T1 i T2) i tumor koji se širi izvan čahure (T3 i T4). Prvi stadij bolesti, T1, predstavlja klinički latentan tumor lokaliziran unutar prostate kojeg nije moguće prikazati dijagnostičkim pretragama. U čak 18-49% bolesnika kada je karcinom klinički klasificiran kao T1, patolog ocjenjuje da je riječ o lokalno uznapredovaloj bolesti (67-68). Tumor koji još uvijek nije probio čahuru, ali infiltrira dio ili čak cijelu prostatu svrstavamo u T2 stadij - uznapredovali karcinom u kojem karcinomske stanice prožimaju segment jednog ili oba režnja prostate. Stadij u kojemu je karcinom proširen izvan kapsule predstavlja T3 stupanj kod kojeg tumor često zahvaća sjemene vezikule. U vrijeme otkrivanja bolesti kod bolesnika sa T3 stadijem više od 50% njih ima u regionalnim limfnim čvorovima metastaze, te nažalost duže od 10 godina ne preživi 75% bolesnika. T4 stadij predstavlja tumor koji je fiksiran ili proširen na okolne strukture i moguća je invazija u regionalne limfne čvorove kao i sistemsko metastaziranje, ponajprije u kosti. Stopa mortaliteta u osoba s koštanim metastazama iznosi oko 15% tijekom prvih 3 godina, a 90% nakon 10 godina (67,69). Kako bi se procijenio N stadij bolesti, potreban je radikalni operativni zahvat s limfadenektomijom. Za dijagnozu metastatske bolesti koristi se scintigrafija skeleta zajedno sa mjerenjem kisele prostatične i alkalne fosfataze u serumu (70).

Za dobivanje informacija o stupnju diferencijacije karcinoma, Gleasonovom zbroju, ali i procjeni proširenosti bolesti, TNM klasifikaciji, koriste se različite dijagnostičke metode. TNM klasifikacija temelji se na DRP-u, slikovnim metodama, ali i patohistološkom nalazu

biopsije, dok se Gleasonov zbroj određuje na tkivu dobivenom TRUS-om biopsijom, transuretralnom elektroresekcijom ili nakon radikalnog operativnog zahvata (66).

**Tablica 2.** Prikaz TNM klasifikacije karcinoma prostate

STADIJ		OBILJEŽJA
<b>Klinički primarni tumor (cT)</b>	TX	Primarni tumor se ne može otkriti
	T0	Nema znakova postojanja primarnog tumora
	T1	Klinički nedetektabilan tumor, ne palpira se
	T1a	Slučajan nalaz tumora u 5% ili manje reseciranog tkiva
	T1b	Slučajan nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva
	T1c	Tumor detektiran biopsijom (npr. zbog povišenog PSA)
<b>Patološki primarni tumor (pT)</b>	T2	Tumor koji je lokaliziran unutar prostate i koji je palpabilan
	T2a	Tumor koji zahvaća polovicu jednog režnja, unilateralno lokaliziran tumor
	T2b	Tumor koji zahvaća više od polovice jednog režnja, ali ne i oba režnja
	T2c	Tumor koji zahvaća oba režnja, bilateralno lokaliziran tumor
	T3	Tumor koji prodire kapsulu prostate, ekstrakapsularna proširenost
	T3a	Ekstrakapsularna proširenost (unilateralna ili bilateralna)
	T3b	Tumor invadira seminalne vezikule
	T4	Tumor fiksiran ili invadira okolne strukture; mokraćni mjehur, vanjski sfinkter, rektum, zdjelični zid
<b>Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima</b>	Nx	Ne mogu se procijeniti regionalni limfni čvorovi
	N0	U regionalnim limfnim čvorovima nisu prisutne metastaze
	N1	Metastaze prisutne u regionalnim limfnim čvorovima
<b>Udaljene metastaze</b>	MX	Ne mogu se procijeniti udaljene metastaze
	M0	Nema udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze postoje
	M1a	Metastaze zahvaćaju neregionalne limfne čvorove
	M1b	Metastaze prisutne u kostima
	M1c	Metastaze prisutne u drugim organima

### **3.4.5. Dijagnostika**

S ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta od karcinoma prostate vrlo je bitna rana detekcija zloćudne bolesti kako bi se povećala uspješnost liječenja, ali i poboljšala kvaliteta života. Kako bi se otkrio rak prostate u njegovoj najranijoj fazi bolesti rade se testovi probira. Metode rane detekcije jesu digitorektalni pregled (DRP), određivanje PSA vrijednosti i biopsija prostate vođena TRUS-om koji ujedno predstavljaju osnovni dijagnostički oblici u otkrivanju karcinoma prostate. U dijagnosticiranju eventualne proširenosti bolesti koristi se kompjuterizirana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), PET-CT i scintigrafija skeleta (71).

#### **3.4.5.1. Digitorektalni pregled (DRP)**

Osnovni i temeljni pregled u urologiji je digitorektalni pregled koji je jednostavna, brza i praktična metoda za detekciju karcinoma prostate. Prilikom pregleda palpacijom je moguće opipati stražnju, perifernu zonu prostate u kojoj je smještena većina karcinoma (oko 75%), te time možemo saznati veličinu, simetričnost, konzistenciju, te površinu prostate kao i postojanje čvorića u samom tkivu. Abnormalni nalaz poput asimetrije, otvrdnuća ili nodularnosti površine, pobuđuje sumnju na karcinom prostate, međutim i u urednom palpatornom nalazu može se naći karcinom budući da DRP-om nije moguće palpirati cijelu prostatu. Osim toga moguće je otkriti karcinome tek kada im je volumen veći od 2 cm<sup>3</sup>, dok je male početne, smještene u perifernoj zoni, teško palpirati, kao i one koji su smješteni u prijelaznoj ili centralnoj zoni. Na temelju nalaza DRP-a, otkriva se 18% bolesnika i to bez obzira na vrijednosti PSA. Sumnjivi nalaz indikacija je za određivanje PSA u serumu i biopsiju prostate, jer pobuđuje sumnju na karcinom. Digitorektalni pregled zajedno sa određivanjem PSA ima puno veću prediktivnu vrijednost za karcinom (**Tablica 3 i 4**) (72,73).



**Tablica 3.** Incidencija nastanka karcinoma prostate uz vrijednosti PSA i DRP-a (Preuzeto i prilagođeno prema Epstein i Yang, 2002)

KONCENTRACIJA PSA U SERUMU (ng/mL)	INCIDENCIJA PC PRI BIOPSIJI UZ	
	Normalni DRP	Abnormalni DRP
4-10	25%	50%
>10	30-40%	70%

**Tablica 4.** Pozitivna prediktivna vrijednost digitorektalnog nalaza ovisno o vrijednostima PSA za nastanak karcinoma prostate (Preuzeto i prilagođeno prema Candas i sur., 2000 (122))

PSA (ng/mL)	Pozitivna prediktivna vrijednost za karcinom
0-1	2,8-5%
1-2,5	10,5-14%
2,5-4	22-30%
4-10	41%
>10	69%

#### 3.4.5.2. PSA

Revolucionarni trenutak koji je uvelike unaprijedio proces screeninga karcinoma prostate je određivanje, tj. mjerenje prostata specifičnog antigena (PSA). Iako se na početku upotrebljavao kao tumorski marker u otkrivanju ponovne pojave ili napredovanja bolesti unatoč terapiji, u kliničkoj praksi od 1986. godine mjerenje PSA je postala nezamjenjiva screening metoda (74,75). PSA je po svojoj strukturi glikoprotein koji pripada skupini kalikreina, a stvaraju ga stanice epitela acinusa i kanalića prostate. U serumu zdravih muškaraca razina PSA u fiziološkim uvjetima je u veoma niskim koncentracijama, a budući da je određivanje serumskih vrijednosti bezbolna, jeftina, brza i dostupna metoda, predstavlja temelj dijagnostike karcinoma prostate (76,77).

Normalne referentne vrijednosti PSA iznose od 0-4 ng/mL. U muškaraca s karcinomom prostate dolazi do povećane proizvodnje PSA, a kako je narušena i oštećena barijera između lumena žlijezda i kapilara, on se oslobađa u krv i dolazi do porasta serumskih vrijednosti PSA. Njegova vrijednost može porasti i 5 do 10 godina prije javljanja simptoma, međutim porast vrijednosti PSA ne znači nužno da se radi o karcinomu, jer postoje i benigna stanja kod kojih se mogu naći povišene razine PSA što nam ukazuje da je PSA prostata specifični, ali ne i karcinom specifični marker (8,77). Porast PSA mogu uzrokovati DRP, masaža prostate i transrektalni ultrazvučni pregled, međutim njihov učinak je minimalan za razliku od iglene biopsije kod koje je zamijećen značajan porast PSA i to u duljem trajanju. U osoba koje boluju od benigne hiperplazije prostate, upale, akutne retencije urina kao i kod uretralne kateterizacije također se mogu pronaći povišene vrijednosti PSA (78). U oko 75% bolesnika nalazimo povišenje PSA vrijednosti, dok je u ostalih ta vrijednost u normalnim granicama, a kod nekih je čak i relativno niska jer takvi bolesnici uglavnom imaju slabo diferencirane i anaplastične tumore koji ne uzrokuju porast ovog markera (23).

U cirkulaciji se nalazi 70-90% PSA vezano u makromolekularni kompleks s inhibitorima proteinaza, te ga nazivamo složeni PSA (engl. *complex PSA*, cPSA), dok je manji dio, 10-30%, slobodan (eng. *free PSA*, fPSA) i enzimski inaktivan, a sastoji se od benignog PSA (eng. *benign PSA*, bPSA), inaktivnog (eng. *inactive PSA*, iPSA) i proPSA (eng. *pro PSA*, pPSA). Ukupni PSA (eng. *total PSA*, tPSA) tvore složeni i slobodni PSA, te određivanje omjera fPSA i tPSA je korisno u tzv. sivoj zoni kada PSA iznosi 4-10 ng/mL. Naime, u tkivu žlijezde koja je zahvaćena karcinomom dolazi do bujanja sekrecijskih stanica i stvaranja većih količina PSA u pro obliku, dok u BHP zbog hiperplazije unutarnje prijelazne zone nalazimo porast koncentracije bPSA i iPSA, tj. povećani udio fPSA. Stoga u bolesnika s karcinomom nalazimo povećanu koncentraciju pro PSA, dok se u bolesnika s BHP povećava koncentracija fPSA, a to

znači da će u bolesnika s karcinomom prostate omjer fPSA/tPSA biti niži u odnosu na bolesnike s benignom hiperplazijom prostate (8,79).

Kako bi se postigla veća specifičnost i točnost, osim omjera fPSA/tPSA, određuje se i dobno specifični PSA, gustoća PSA, te ubrzanje PSA. U zdravih muškaraca razina PSA se povećava i raste sa životnom dobi. Smatra se da koncentracija PSA korelira s volumenom prostate koji raste starenjem. Preporučene dobno specifične razine PSA u serumu prikazane su u **Tablici 5**. Gustoću PSA izračunavamo dijeljenjem ukupne razine PSA i procjenjenog volumena žlijezde izmjerene TRUS-om, a njezina normalna granica prosječno iznosi 0,15, a kada su vrijednosti niže, rijetko nalazimo karcinom prostate. Apsolutni porast PSA vrijednosti (ng/mL/godina) tijekom godine dana definira se kao brzina porasta PSA. Brzina porasta od 0,75 ng/mL/god najbolje razlikuje oboljele muškarce od neoboljelih, te ima specifičnost 90% za detekciju karcinoma i predstavlja apsolutnu indikaciju za biopsiju. Kako bi ovaj test bio valjan nužna su barem tri mjerenja tijekom 1,5 do 2 godine i time možemo pratiti uspješnost liječenja, kao i pojavu recidiva. Nakon radikalne prostatektomije (RP), razina PSA u serumu trebala bi biti nemjerljiva, a isto tako i nakon uspješne radioterapije, iako ne u jednakoj mjeri kao kod RP. Biokemijskim relapsom smatra se ponovni porast razine PSA nakon početnog pada; kod radikalne prostatektomije to znači porast PSA od 0,2 ng/mL u dva mjerenja, a poslije zračenja više od 2 ng/mL iznad najmanje vrijednosti (80-83).

Kako bismo ranije otkrili karcinom prostate, prema smjernicama Europskog urološkog društva, preporučeno je određivanje PSA muškarcima iznad 50 godina, odnosno starijima od 45 godina ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza za karcinom prostate. Rizičnim čimbenicima određena je učestalost ponovnog mjerenja PSA, a period između pojedinih određivanja može biti i do osam godina. U asimptomatskih muškaraca kod kojih se očekuje trajanje života kraće od 15 godina, određivanje PSA nije opravdano (84,85).

**Tablica 5.** Prikaz vrijednosti PSA ovisno o životnoj dobi

<b>ŽIVOTNA DOB (godine)</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>
<b>PSA ng/mL</b>	2,5	3,5	4,5	6,5

### **3.4.5.3. Transrektalna sonografija**

Transrektalna sonografija (TRUS) slikovna je metoda kojom možemo vizualizirati i detektirati lezije koje su potencijalno tumorske prirode u tkivu prostate, a isto tako nam omogućava mjerenje volumena prostate koji koristimo u procjeni gustoće PSA i u dijagnosticiranju lokalne proširenosti karcinoma. U Hrvatskoj početak primjene TRUS-a možemo zahvaliti Fučkaru i sur. (86). Karcinomi su najčešće smješteni u perifernoj zoni prostate i ultrazvučno se prikazuju poput hipoehogenih područja. Ako prilikom pritiska otkrivene hipoehogene lezije ne dođe do izmjene oblika, veća je šansa da se radi doista o tumoru. Hipoehogeno se prikazuje otprilike 70% karcinoma, dok je 30-40% izoehogeno, a 1,5% hiperehogeno. Tumori smješteni u prijelaznoj zoni nerijetko su teško uočljivi i prezentiraju se kao izoehogene lezije. Kao hiperehogene lezije rijetko se prezentiraju tumori te se najčešće povezuju s onima visokog stupnja. Karcinomi prostate različito se prikazuju na ultrazvuku - često su izoehogeni i multifokalni, te ih je zbog toga teško razlikovati od benignih stanja, a specifičnost promjena na TRUS koje ukazuju na karcinom je mala. Zbog toga TRUS ne pripada u prvu liniju dijagnostike raka prostate, ali zato ima veliku ulogu u vođenju i određivanju mjesta uzimanja bioptata (87-90).

### **3.4.5.4. Biopsija**

Biopsija prostate pod kontrolom TRUS-a danas predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju karcinoma prostate. Prve biopsije pod kontrolom ultrazvuka u Hrvatskoj izveli su Fučkar i sur. 1985. godine. Najčešća metoda biopsije je ona transrektalnim putem, ali može i perinealnim putem, te su obje metode jednako uspješne iako se preferira biopsija transrektalno. Prvi protokol biopsije uvela je 1989. Hodge, čime je određeno mjesto i broj bioptata, a sastojao

se od uzimanja parnih uzoraka iz apeksa, sredine i baze oba lobusa (86, 91, 92). Danas se prema preporukama Europskog urološkog društva primjenjuje shematska biopsija s upotrebom 18G biopsijske igle uz uzimanje 10-12 bioptata, pri čemu vrijedi pravilo da se uzimaju uzorci bilateralno od apeksa prema bazi što lateralnije. Svaki cilindar se sprema u zasebnu kasetu, označava se ukupan broj uzetih bioptata i njihova dužina, a zatim se upućuje na patohistološku analizu (84, 93). Prije biopsije potrebna je lokalna anestezija i preventivna primjena antibiotika. Periprostatički blok lokalnim anestetikom metoda je izbora, jer je intrarektalna instilacija anestetikom manje efikasna (84, 94). Kako bi se smanjila mogućnost komplikacija provodi se profilaksa fluorokinolonima, međutim zbog sve veće otpornosti na fluorokinolone, preporučuje se evaluacija rezistencije rektalne flore kako bi primjena antibiotske profilakse bila uspješna (95). Indikacije za biopsiju prostate jesu suspektan DRP i povišene razine PSA u serumu. Ukoliko su koncentracije PSA povišene pri prvom mjerenju, treba ponoviti mjerenje nakon nekoliko tjedana u istim uvjetima jer povišene vrijednosti u jednom navratu ne nalažu biopsiju. Kada je nalaz biopsije negativan, pacijenti se prate konzervativno uz jednogodišnji digitorektalni pregled i serijsko testiranje PSA. Međutim, u stanjima u kojima su vrijednosti PSA stalno povišene ili rastu, ako se DRP-om detektira nova nodularnost ili induracija, nalazom atipične sitnoacinarne proliferacije (ASAP), intraepitelnom neoplazijom visokog gradusa (HG PIN) u barem tri uzoraka, prisutnosti atipičnih žlijezda uz intraepitelnu neoplaziju (PIN), intraduktalni karcinom ili pozitivan nalaz na multiparametrijskoj magnetskoj rezonanciji, indikacija je za ponavljanjem biopsije (33, 84).

Komplikacije nakon biopsije su rijetke. Dva do tri dana nakon biopsije uobičajeno se može javiti hematurija i hematokezija, te hematospermija koja može trajati 4 do 6 tjedana. Osim toga, moguća su različita stanja poput prostatitisa, retencije urina, epididimitisa, febrilitet, ali i sepsa, potreba za hospitalizacijom, bakterijemija i bakterijurija (33, 96).

### **3.4.6. Klinička slika**

U starijih muškaraca koji su najčešće zahvaćeni karcinomom prostate radi se u pravilu o sporoprogredirajućoj bolesti, dok kod mlađih muškaraca ona pokazuje bržu i agresivniju progresiju. Klinička slika ovisna je o stupnju proširenosti bolesti. Zahvaljujući boljoj dijagnostici, danas se karcinom otkriva u ranom stadiju kada je u većini slučajeva bez simptoma. Kako karcinom napreduje odnosno kada se počinje lokalno širiti tako se javljaju simptomi bolesti. Manji broj bolesnika žali se na smetnje mokrenja (47, 64).

U lokalno uznapredovalom karcinomu, koji se širi prema vratu mokraćnog mjehura i mokraćnoj cijevi, javljaju se simptomi poremećaja mokrenja kao što su učestalo mokrenje, urgencija, slab mlaz urina, čekanje na početak mokrenja, osjećaj nedovoljnog pražnjenja mjehura nakon mokrenja, nikturija, a moguća je i pojava makrohematurije. Lokalnim širenjem može se infiltrirati mokraćni mjehur i sjemeni mjehurići, pa se tada mogu javiti simptomi kao što su nemogućnost kontrole mokrenja, impotencija, perinealna bol. Slabinska bol, tenezmi, hematospermija, te anurija javljaju se kod opstrukcije mokraćovoda (47, 71).

Simptomi metastatske bolesti očituju se ovisno o zahvaćenom organu, a karcinom prostate najčešće metastazira u kosti, međutim ona može biti i asimptomatska, te ju tada nazivamo okultnom. Pojavljuje se bol u kostima, najčešće križobolja, patološki prijelomi ekstremiteta, paraplegija i hiperkalcijemija zbog osteoblastične naravi metastaza. Kao posljedica limfne opstrukcije, zbog zahvaćenosti limfnih čvorova u maloj zdjelici, javlja se edem donjih ekstremiteta (47, 64).

S progresijom bolesti javlja se i vrućica najčešće zbog uroinfekcije, a osim toga taj stadij bolesti je praćen i drugim znakovima kao što su anoreksija, gubitak tjelesne težine, kaheksija, pancitopenija ili sekundarna anemija, mučnina i povraćanje, te se može javiti i diseminirana intravaskularna koagulacija (8).

### **3.4.7. Liječenje**

Odluku o odgovarajućem liječenju donosi multidisciplinarni tim nakon postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, te se bolesnika upoznaje sa dobitima, ali i mogućim komplikacijama i nuspojavama liječenja. Prilikom odabira načina liječenja treba imati na umu kako je svaki pacijent individua, te zahtijeva drugačiji pristup ovisno o karakteristikama samog bolesnika kao i tumora. Liječenje karcinoma prostate može biti kurativno ili palijativno, a ono ovisi o koncentraciji PSA, Gleasonovom zbroju, stupnju proširenosti bolesti, ali i drugim čimbenicima kao što su dob, komorbiditeti, opće stanje, te o procjeni očekivanog preživljenja koje se temelji na ograničenosti bolesti, riziku širenja u limfne čvorove regije, potencijalu i brzini napredovanja bolesti, kao i potrebi adjuvantne terapije nakon radikalnog liječenja. Kako bi se olakšala terapijska procjena, pacijenti su klasificirani prema riziku (**Tablica 6**) koji je procijenjen na temelju DRP-a kojim se procjenjuje stadij bolesti, vrijednostima PSA, te Gleasonovom zbroju (47). Nakon terapijske procjene odlučuje se o daljnjem nastavku liječenja, a ono može biti aktivno čekanje, praćenje ili liječenje. Aktivno liječenje podrazumijeva kirurške metode, radioterapiju, hormonsku terapiju ili kombinaciju. Aktivno čekanje provodi se kod bolesnika koji nemaju simptoma niti prisutnih udaljenih metastaza, a očekivano preživljenje im je manje od 5 godina i vrijednosti PSA su <50 ng/mL. Za vrijeme aktivnog čekanja prati se pacijent bez kontrolne dijagnostike sve do pojave simptoma, te ukoliko dođe do pojave istih prelazi se na aktivno liječenje. Aktivno praćenje provodi se kod niskorizičnih pacijenata kod kojih je očekivani životni vijek kraći od 10 godina, te onih s vrlo niskim rizikom kojima je očekivano trajanje života manje od 20 godina. U toku aktivnog praćenja svakih 6 do 12 mjeseci provodi se kontrola PSA vrijednosti, te digitorektalni pregled, a godinu dana nakon postavljene dijagnoze radi se ponovna biopsija, te zatim svake 2 do 3 godine. Cilj aktivnog čekanja i praćenja je smanjiti pretjerano liječenje jer niskorizični pacijenti imaju dobru prognozu i vjerojatno neće trebati liječenje, dok se s druge strane ukoliko dođe progresije bolesti prelazi na aktivno liječenje (83-84, 97-98).

**Tablica 6.** Klasifikacija pacijanata prema riziku ovisno o DRP-u, vrijednostima PSA, te Gleasonovom zbroju

RIZIK	STADIJ	PSA (ng/ml)	GLEASONOV ZBROJ
Niskorizični	T1-T2a	<10	<6
Srednjerizični	T2b-T2c	10-20	7
Visokorizični	T3-T4	>20	≥8

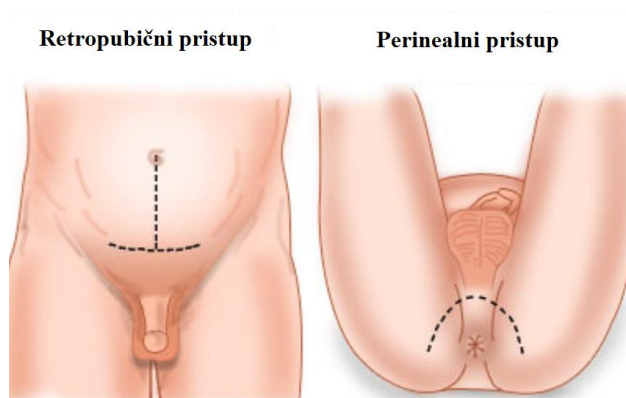
### 3.4.7.1. Kirurško liječenje – radikalna prostatektomija

U liječenju lokaliziranog karcinoma prostate zlatni standard predstavlja kirurška metoda, radikalna prostatektomija (RP). Radikalna prostatektomija je postupak kojim se uklanja cijela prostata zajedno sa kapsulom, sjemeni mjehurići sa okolnim tkivom s ciljem osiguranja negativnog resekcijskog ruba, te ovisno o procjeni dolazi i do uklanjanja regionalnih limfnih čvorova zdjelice. U postupak je uključeno i kreiranje anastomoze između mokraćne cijevi i mjehura. Radikalnom prostatektomijom smanjuje se mortalitet, te rizik od nastanka metastaza i progresije bolesti u odnosu na aktivno čekanje (99). Svrha RP je potpuno uklanjanje lokalne bolesti i ako je moguće očuvanje kontinencije i potencije. Indikaciju za RP imaju bolesnici čiji je očekivani životni vijek dulji od 10 godina i koji će od liječenja imati koristi, te osobe s niskim i srednjerizičnim lokaliziranim karcinomom. Točnije, indicirana je za T1a stadij uz stupanj bolesti koji je visok, zatim za T1b, T2, T1c stadij, te kod nekih sa T3 stadijem uz uvjet da je ekstrakapsularno širenje tumora ograničeno, vrijednost PSA manji od 20 ng/mL, te da je Gleasonov zbroj ispod 8. Radikalna prostatektomija može se izvoditi klasično, laparaskopski, te robotski asistirano. Posljedice, odnosno moguće komplikacije nakon RP jesu hemoragija, infekcije, usporeno cijeljenje rane, DVT, a najčešće su gubitak kontrole mokrenja i erektilna disfunkcija (47, 99, 100).

Klasična ili otvorena radikalna prostatektomija je način kirurškog liječenja koji se može izvoditi retropubičnim ili perinealnim pristupom (**Slika 2.**). Retropubični pristup češće je korišteni zbog jednostavnijeg pristupa bilateralnoj zdjeličnoj limfadenektomiji, iako mu je



glavni nedostatak veliki gubitak krvi u odnosu na perinealni. Isto tako, vremensko trajanje retropubičnim pristupom je nešto kraće nego kod perinealnog. Prije izvođenja retropubične RP potrebna je preoperacijska priprema koja obuhvaća osiguravanje 3 do 4 doze krvi i antibiotsku profilaksu cefalosporinima. Za vrijeme operacije pacijent je najčešće anesteziran spinalnom ili epiduralnom anestezijom, iako je moguća i operacija pod općom anestezijom. Primarna incizija kod retropubičnog pristupa izvodi se donjom medijanom laparatomijom, odnosno rez ide od umbilikusa do simfize. Manje invazivan pristup je perinealni uz manji gubitak krvi, a osim toga koristi obog pristupa je i kraće vrijeme hospitalizacije kao i brži oporavak crijevne funkcije. Operativni rez prilikom perinealnog pristupa proteže se u obliku inverznog slova "U" između mošnjaka i anusa, a pristup prostati može biti subsfinkterni, ekstrasfinkterni i transfinkterni. Eretilna disfunkcija koja se pojavljuje kao najčešća komplikacija zbog oštećenja neurovaskularnog snopa nastoji se izbjeći nerve-sparing metodom. Nerve - sparing RP-om zaobilaze se kavernozi živci i krvne žile koje opskrbljuju penis i na taj način se sprječava ozljeda neurovaskularnog snopa čime je gubitak krvi smanjen i zadržan bolji stupanj erektilne funkcije i kontrole mokrenja (8, 101-103).



**Slika 2:** Prikaz reza incizije kod retropubične i perinealne radikalne prostatektomije (preuzeto i prilagođeno prema web stranici: <https://www.medindia.net/surgicalprocedures/radical-prostatectomy.htm>)

Laparoskopska RP minimalno je invazivna operacija koja ima brojne prednosti u odnosu na klasičnu RP, a to su bolja vizualizacija operacijskog polja, manji gubitak krvi zbog čega je i manja potreba za transfuzijom krvi, maleni postoperativni ožiljak. Također, smanjuje

se postoperativna bol, brži je oporavak i kraća hospitalizacija. Međutim, zbog dugotrajnog učenja i usavršavanja tehnike laparoskopska RP još uvijek neće u potpunosti zamijeniti klasični pristup (104,105). Laparoskopska RP izvodi se tako što se kroz nekoliko malenih rezova u abdominalnu šupljinu upuhuje CO<sub>2</sub>, te uvode troakari i svi potrebni instrumenti i kamere. Laparoskopija je danas toliko napredovala da je potreban samo jedan rez, a to se naziva single port laparoskopska RP čime se još više estetika poboljšava, ali i smanjuje morbiditet. Osim single port laparoskopske RP danas postoji i robotski asistirana laparoskopska RP. Robotski asistirana laparoskopska RP je sustav tehnologije koji omogućava trodimenzionalnu vizualizaciju i oponašanje pokreta ljudske ruke pomoću laparoskopskih instrumenata. Zbog toga što sustav može korigirati tremor operaterovih ruku, operacija je preciznija i točnija. Osim toga, smanjeno je krvarenje za vrijeme operacije i mogućnost infekcije. Sve to dovodi do kraćeg trajanja operacije i samog oporavka te hospitalizacije. No postoje i nedostaci jer postupak značajno ovisi o iskustvu asistenta koji tijekom operacije mijenja instrumente na robotskoj ruci, vrši sukciju i irigaciju. Također, u potpunosti izostaje i taktilni osjet za razliku od klasičnog pristupa (106,107).

Nakon kirurškog odstranjenja prostate slijedi patohistološka analiza kako bi se dobio potpuni uvid u klinički stadij bolesti. Poslije RP važno je procijeniti rizik biokemijskog povrata bolesti (BCR). Porast serumskog PSA nakon operacije iznad 0,2 ng/mL označava biokemijski relaps, pa je s toga potrebno nakon RP pratiti pacijenta tako da svakih 3 do 4 mjeseci prve dvije godine određujemo vrijednosti PSA i vršimo DRP, a nakon dvije godine svakih 6 mjeseci. Oko 40% pacijenata nakon RP lokaliziranog karcinoma razvije BCR, a glavni prediktivni faktori su pozitivni kirurški rubovi. Ukoliko dođe do BCR-a, pacijenta se upućuje na radioterapiju (108,109).

#### **3.4.7.2. Radioterapija**

Radioterapija je metoda kojom se putem ionizirajućeg zračenja liječi karcinom prostate. Liječenje može biti primarno i tada govorimo o radikalnoj radioterapiji, adjuvantno

postoperacijskoj, te palijativno kod metastaza. Komplikacije nastale nakon radijacije najčešće se očituju rektalnim i urinarnim simptomima. U oko 60% pacijenata javljaju se proljevi, tenezmi, polakisurija, noćno mokrenje, bolno i neugodno mokrenje i urgencija tipično u trećem tjednu zračenja koje se povlače za nekoliko dana nakon terapije. Moguća je pojava i kasnih komplikacija 6 mjeseci nakon liječenja, a najčešće je riječ o cistitisu, hematuriji, strikturama mokraćne cijevi, proktitisu, kroničnom proljevu, rektalnim ili analnim strikturama, ulkusima ili hemoragiji iz rektuma (110-111).

Radikalna, kurativna radioterapija alternativni je izbor u odnosu na RP s istom namjerom liječenja pacijenata od karcinoma prostate. Kurativna radioterapija prvi je izbor u pacijenata s lokaliziranim karcinomom koji su rizični za operaciju bilo zbog godina (stariji od 70 godina), kraćeg predviđenog preživljenja, prisutnih komorbiditeta, općeg lošeg stanja ili lokalno uznapredovalog karcinoma, a isto tako kod osoba koje ne žele operativno liječenje (47). Radikalna radioterapija može se izvoditi kao konformalna radioterapija ili brahiradioterapija. Danas se koristi trodimenzionalna konformalna radioterapija (3D CTR) koja se koristi CT-om kao slikovnoj metodi u definiranju kontura ciljnog organa i okolnih struktura koje su izložene riziku zračenja. Cilj takve radioterapije je zračenje tumorskoga dijela prostate sa višim dozama, uz istovremenu poštedu okolnog zdravog tkiva. S ciljem još bolje poštede okolnog zdravog tkiva, razvijena je tehnika radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT) koja omogućuje primjenu većih doza zračenja. Prilikom terapije potrebno je isprazniti debelo crijevo kako bi se zaštitilo od nepotrebnog zračenja, dok mokraćni mjehur mora biti pun jer se onda nalazi izvan polja zračenja i smanjuje se rizik od nuspojava (8,110). Brahiradioterapijom se izvor zračenja stavlja na pacijentovo tijelo i to se naziva površinska brahiradioterapija ili unutar pacijenta što se naziva intersticijska brahiradioterapija. Na taj način se u kratkom vremenu apliciraju vrlo visoke doze zračenja u tumor, a štede zdravi okolni organi. Kod intersticijske brahiradioterapije u prostatu se stavljaju trajni ili privremeni radioaktivni implantanti načinjeni od I-135 ili Pd-

130. Razlikujemo dvije vrste brahiradioterapije - permanentna s niskom brzinom doze i privremena s visokom brzinom doze. Pogodnosti ovakvog tipa liječenja je što se izvodi unutar jednog dana, te je rizik od inkontinencije minimalan uz očuvanje potencije (111).

Nakon primarnog liječenja karcinoma prostate može uslijediti postoperativna radioterapija koja može biti adjuvantna ili spasonosna. Indicirana je ukoliko dođe do ekstraprostatičnog širenja tumora, zahvaćanja sjemenih vezikula ili kod pozitivnih kirurških rubova. Adjuvantnoj radioterapiji je cilj uništavanje preostalih tumorskih stanica u loži prostate, a uvodi se prije razvoja BCR-a i na taj se način smanjuje rizik od nastanka sistemske bolesti. Za razliku od adjuvantne, spasonosna radioterapija se primjenjuje u pacijenata kod kojih je došlo do razvoja relapsa nakon RP. To je potencijalno kurativna terapija za bolesnike s BCR-om, a uspjeh prvenstveno ovisi o vrijednostima PSA i dozi zračenja. Preporučene doze za adjuvantnu i spasonosnu radioterapiju jesu od 64 do 72 Gy (112,113).

#### **3.4.7.3. Hormonsko liječenje**

Hormonsko liječenje učinkovito je u liječenju uznapredovalog oblika karcinoma prostate. To je palijativna terapija kojom se liječe osobe s primarnom metastatskom bolesti i osobe kod kojih je došlo do razvoja metastaza u toku bolesti. Ona podrazumijeva deprivaciju androgena testosterona i dihidrotestosterona odnosno snižavanje koncentracije testosterona čime se sprječava rast karcinoma, pojava komplikacija i proširenje metastaza. Androgena deprivacija može se ostvariti kirurškim ili medikamentoznim putem i na taj način se blokira izlučivanje androgena testisima uz blokadu androgenskih receptora u prostati (114).

Kirurška metoda androgene deprivacije je bilateralna orhidektomija kojom se odstranjuju testisi. Postupak se u većini slučajeva izvodi u spinalnoj anesteziji ali može i u lokalnoj anesteziji ili uz pomoć bilateralnog inguinalnog bloka. Bilateralnom orhidektomijom dolazi do brzog snižavanja cirkulirajućeg testosterona ispod 50 ng/dL, te razina testosterona unutar jednog dana padne i za 90%. Komplikacije koje se javljaju nakon operacije su infekcija, možniji i hematomi (64, 115-117).

Medikamentozna androgena deprivacija ostvaruje se korištenjem LHRH agonista i antagonista, antiandrogenima, inhibitorima sinteze androgena i rijetko estrogenima. LHRH agonisti poput buserelina, triptorelina smanjuju broj receptora za LHRH što dovodi u konačnici do smanjene sinteze testosterona. Unutar 2 do 4 tjedana postiže se kastracijska koncentracija testosterona. Antiandrogeni djeluju inhibirajuće na rast karcinomskih stanica tako što se vežu za androgenske receptore stanica prostate. Mogu se primjenjivati steroidni antiandrogeni poput ciproteron acetata i nesteroidni androgeni u koje ubrajamo bikalutamid, flutamid, nilutamid. Primjenom LHRH agonista i antiandrogena postiže se potpuna blokada androgena. Kombinirano liječenje hormonskom terapijom i primarnom radikalnom radioterapijom primjenjuje se u bolesnika sa stadijem bolesti T3, T4 ili N1 (47, 117).

Najčešće nuspojave hormonalne terapije su pojava valova vrućina, znojenje, anemija, ginekomastija, smanjenje libida i gubitak erektilne funkcije, gubitak mišićne mase, a često se javlja i depresija i anksioznost. Dugotrajna terapija deprivacije androgena nosi za sobom neželjene posljedice poput osteoporoze, inzulinske rezistencije, povećanje tjelesne težine, poremećaj lipida u krvi što može dovesti do povećanog kardiovaskularnog rizika (2, 47).

## 4. RASPRAVA

Karcinom prostate kod muškaraca srednje i starije životne dobi predstavlja vodeći zdravstveni problem. Iako uzrok nastanka karcinoma prostate nije poznat, prema brojnim literaturnim podacima određeni čimbenici, koji utječu na svakodnevni život, su povezani s njegovim nastankom kao i životna dob. Isto tako, genetska predispozicija, kao što je spomenuto, igra važnu ulogu u riziku od razvoja raka prostate. S druge strane, dokazano je kako okolišni zagađivači poput kemikalija, otpadnih voda, neki terapijski lijekovi, mutagena sredstva, UV zračenje mogu povećati učestalost nastanka karcinoma. Također, pojavi karcinoma pripisuje se i stil života uključujući konzumaciju alkohola i duhana, prehrambene navike, nedostatak tjelesne aktivnosti te izloženost industrijskim toksinima. No, bez obzira na uzrok nastanka karcinoma, to je proces u nekoliko faza koji uključuje oštećenje u genetskom materijalu stanice, te je obično potrebno duže latentno razdoblje prije nego li se karcinom pojavi. Obzirom da ne možemo djelovati na nepromjenjive čimbenike kako bi umanjili rizik od nastanka karcinoma prostate, mijenjanjem životnog stila možemo uvelike utjecati na sami rizik. Primjerice konzumacija određene hrane (voća i povrća bogata flavonoidima i ostalim spojevima) i probiotika, prebiotika i simbiotika može djelovati protektivno antikancerogenim, antiupalnim, antioksidacijskim svojstvima. Sladić, kupus, brokula, češnjak, đumbir, šparoge, citrusi, soja i omega 3-masne kiseline imaju najveću antikancerogenu aktivnost. U Južnoj Aziji tradicionalno se konzumira soja koja je bogata fitoestrogenom, a upravo tamo je najniža stopa karcinoma. Likopen iz rajčice, karotenoidi, vitamin E koji se nalazi u povrću, žitaricama, lješnjacima, vitamin C iz limuna, kupusa, kivija, jagoda, te selen i drugi mikronutrijenti sudjeluju u antioksidaciji te sprječavaju oštećenje stanica i tako djeluju zaštitno (8,41,118-119). Primjerice, likopen djeluje na način da inhibira stanični rast u većine tumorskih staničnih linija kod ljudi (119).

Temeljem literaturnog pregleda, vidljivo je da epidemiološka istraživanja pojavnosti karcinoma prostate pokazuju najveću učestalost pojave bolesti u Afroamerikanaca, dok je najniža u Skandinavaca i Azijaca na Dalekom istoku stoga geografska lokacija, rasa, ekonomski status imaju utjecaja na pojavnost istog. U Republici Hrvatskoj (RH) prema izvještaju Registra za rak iz 2017. godine, rak prostate je prema broju novooboljelih muškaraca prvi po učestalosti (21%). Zabilježeno je 2794 novooboljelih u 2017. godini, što je 653 osobe više u odnosu na 2015. godinu u kojoj je bilo 2141. Prema podacima iz 2017. godine o broju umrlih u RH nalazi se iza karcinoma traheje, bronha i pluća čime je rak prostate drugi po redu uzroka smrtnosti od kojeg je umrlo 785 osoba. Najveća incidencija je u dobi od 70-74 godina. Najveća stopa incidencije zabilježena je u Varaždinskoj županiji - 196,6, zatim u Međimurskoj - 176,8, a najmanja u Šibensko-kninskoj županiji - 88,3. U nepoznatom stadiju bolesti otkriven je najveći broj karcinoma prostate (55%), dok je u lokaliziranom stadiju otkriven nešto manji broj (29,2%), a najmanje je otkriveno kada su već bile prisutne udaljene metastaze (1). Zadnjih godina učestalost karcinoma prostate se značajno povećala, odnosno sve više karcinoma se otkriva kod asimptomatskih muškaraca. Iz tog razloga potrebno je raditi testove probira poput DRP-a, određivanja PSA i TRUS biopsije prostate kako bi se karcinom otkrio u najranijoj fazi.

U najvećem broju pacijenti nemaju simptome, niti znaju da imaju karcinom, a samim probirom se otkrije upravo asimptomatski karcinom i u najranijoj fazi bolesti. S ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta od karcinoma prostate vrlo je bitna rana detekcija zloćudne bolesti kako bi se povećala uspješnost liječenja, ali i poboljšala kvaliteta života. Danas smo došli do situacije da bolesnici oboljeli od karcinoma prostate ne umiru od samog karcinoma, nego umiru sa njime.

Što se odabira najboljeg liječenja tiče, potrebno je uz procjenu prognoze i praćenja učinka terapije odrediti Gleasonov zbroj, kao i procijeniti proširenost bolesti i odrediti stadij karcinoma TNM klasifikacijom. Prilikom odabira načina liječenja treba imati na umu kako je

svaki pacijent posebna individua, te zahtjeva drugačiji pristup ovisno o karakteristikama samog bolesnika kao i tumora. Nadalje, treba uzeti u obzir klinički stadij karcinoma, stav pacijenta, iskustvo kirurga te sve moguće ishode koje donosi liječenje. Osim već spomenutih metoda liječenja, valja napomenuti kako u liječenju karcinoma prostate veliki potencijal pokazuje imunoterapija koja je tek u svom začetku. Imunoterapija se zasniva na stimulaciji vlastitog imunološkog sustava na detekciju tumorskih antigena i uništavanje stanica tumora koje prezentiraju te antigene, no to je dugotrajan proces te učinak same terapije može biti prolongiran. Zbog toga se javljaju brojne dileme i pitanja oko uvođenja imunoterapije u kliničku praksu poput kada započeti sa imunoterapijom, u kojem periodu i stadiju karcinoma, bi li uspjeh liječenja bio bolji kombinacijom nekog drugog oblika liječenja i imunoterapije ili kombinacijom imunoterapije i citotoksičnih lijekova. Analizom provedenih studija primjećeno je da su više koristi imali oni pacijenti sa boljom prognozom, što upućuje na to da bi se imunoterapija trebala uvesti ranije u terapiju. Istraživanje provedeno od strane Mouraviev i sur. u kojem su ispitali učinak kombinirane terapije Sipoleucel-T i enzalutamida pokazalo je antitumorsku aktivnost koja je obećavajuća, a u jednog bolesnika dovela je i do kompletnog povlačenja koštanih, plućnih i limfnih metastaza (120). Također, u brojnim studijama uočeno je ukupno produženje života primjenom imunoterapije. Iako imunoterapija pokazuje golemi potencijal, potrebna su brojna istraživanja kako bi se počela koristiti u liječenju i integrirala u praksu. Trenutno je Sipoleucel-T jedini pokazao objektivnu učinkovitost i time se uvrstio u smjernice za liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju, ali ne i u Europi. Isto tako, potrebno je razviti nove metode liječenja poput primjene nanotehnologije čija bi svrha trebala biti ciljana isporuka lijeka, bolja stabilnost, akumulacija i topljivost te bolja farmakokinetička svojstva lijeka. Takav oblik liječenja bi poboljšao terapijske ishode pošto davanje lijekova u obliku nanočestica ima anti-angiogeno djelovanje, istovremeno cilja i



regulira tumorske stanice i njegov mikrookoliš, te može dokidati supresivni učinak tumorskog mikrookoliša na imunski sustav (121).

## 5. ZAKLJUČAK

Temeljem literaturnog pregleda na zadanu temu izvedeni su slijedeći zaključci:

1. Karcinom prostate je najčešći maligni tumor u muškaraca, a koji se u Republici Hrvatskoj nalazi na prvom mjestu prema učestalosti, a u svijetu na četvrtome.
2. Etiologija nastanka karcinoma prostate nije poznata, no postoje određeni rizični čimbenici koji su povezani s njegovim nastankom, a klasificiramo ih u nepromjenjive i promjenjive. U nepromjenjive čimbenike svrstavamo dob i genetičku predispoziciju, dok u promjenjive okolišne čimbenike, stil života i dr.
3. Primjenom određene hrane, probiotika, prebiotika i simbiotika potencijalno možemo utjecati na smanjenje rizika nastanka od karcinoma prostate jer primjena istog djeluje antikarcinogeno, antiupalno i antioksidacijsko. Općenito, promjenom životnog stila možemo djelovati na smanjenje nastanka rizika jer na nepromjenjive čimbenike ne možemo imati utjecaja.
4. Obzirom da većina pacijenata nema simptome, niti znaju da imaju karcinom, potrebno je mušku populaciju još više osvjestiti o bolesti te što više provesti preventivnih programa kako bi smanjili stopu oboljelih. Također, valjalo bi medije uključiti kako bi i oni pomogli osvjestiti mušku populaciju o samoj bolesti i pokušati na taj način potaknuti pacijente da se podvrgnu probirima. Upravo probirima se može otkriti asimptomatski karcinom i to u najranijoj fazi bolesti, te na vrijeme krenuti sa liječenjem.
5. Prilikom izbora liječenja treba imati na umu kako je svaki pacijent individua, te zahtjeva drugačiji pristup ovisno o karakteristikama samog bolesnika kao i tumora. U liječenju lokaliziranog karcinoma prostate zlatni standard predstavlja kirurška metoda gdje se radi radikalna prostatektomija, ali se također može koristiti hormonalno liječenje kao i radioterapija.

## 6. SAŽETAK

Karcinom prostate najčešći je maligni tumor u muškaraca, te se u Republici Hrvatskoj prema učestalosti nalazi na prvom mjestu, dok je u svijetu drugi najčešći karcinom sa 1,3 milijuna novooboljelih u 2018. godini. Incidencija raka prostate razlikuje se ovisno o zemljopisnoj lokaciji, rasi, ekonomskom statusu, zdravstvenoj zaštiti i informiranosti pučanstva. Zasada nije poznata etiologija karcinoma, ali postoje određeni čimbenici rizika povezani s njegovim nastankom koje svrstavamo u nepromjenjive i promjenjive. U nepromjenjive čimbenike ubraja se životna dob, etnička pripadnost, te pozitivna obiteljska anamneza, dok u promjenjive okoliš, životni stil i drugi potencijalno rizični čimbenici. Karcinom prostate često je multifokalan, a patohistološki najzastupljeniji je adenokarcinom kod kojeg razlikujemo acinusni i duktalni tip. Karcinom prostate je sporoprogredirajuća bolest kod koje klinička slika ovisi o stupnju proširenosti bolesti. Za procjenu gradusa adenokarcinoma koristi se Gleasonov sustav, dok za procjenu proširenosti TNM klasifikacija. S ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta od karcinoma prostate vrlo je bitna rana detekcija kako bi se povećala uspješnost liječenja, ali i poboljšala kvaliteta života pacijenta. U ranoj detekciji koristi se digitorektalni pregled, određivanje PSA vrijednosti i TRUS biopsija prostate. Odluku o odgovarajućem liječenju donosi multidisciplinarni tim nakon terapijske procjene i klasifikacije pacijenta prema riziku. Nakon terapijske procjene odlučuje se o daljnjem nastavku liječenja, a ono može biti aktivno čekanje, praćenje ili liječenje. Liječenje karcinoma prostate može se provesti kirurškim metodama, radioterapijom, hormonskom terapijom ili kombinacijom.

*Ključne riječi: karcinom prostate, radikalna prostatektomija, radioterapija, hormonsko liječenje*

## 7. SUMMARY

Prostate cancer is the most common malignant tumor in men, and in the Republic of Croatia it ranks first in frequency, while in the world is the second with 1.3 million new cases in 2018. The incidence of prostate cancer varies depending on geographical location, race, economic status, health care, and public information. The etiology of cancer is currently unknown, but there are certain risk factors associated with occurrence that we classify as unchanging and variable. Unchanging factors include age, ethnicity, and a positive family history, while changing include environment, lifestyle, and other potentially risky factors. Prostate cancer is often multifocal, and pathohistologically the most common is adenocarcinoma, in which we distinguish acinar and ductal types. Prostate cancer is a slow-progressing disease in which clinical picture depends on the extent of the disease. The Gleason system is used to estimate the degree of adenocarcinoma, while the TNM classification to estimate the extent of the adenocarcinoma. With a view to reduce the morbidity and mortality from prostate cancer, early detection is important in order to increase the success of treatment, and to improve the quality of life of the patient. Early detection uses digitorectal examination, determination of PSA values and TRUS prostate biopsy. The decision on appropriate treatment is made by a multidisciplinary team after therapeutic assessment and classification of the patient according to risk. About further treatment is decided after the therapeutic assessment, and can be active waiting, monitoring or treatment. Prostate cancer treatment include surgical methods, radiotherapy, hormone therapy, or a combination.

*Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, radiotherapy, hormonal therapy*

## 8. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb; 2020.
2. Fučkar Ž, Španjol J, et al. Urologija II.( specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
3. The International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. 12 September 2018. Dostupno na : <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>.
4. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view JAMA. 1994; 272(10):773.
5. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2 izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
6. Muruve NA. Medscape [Internet]. Florida: Prostate Anatomy [ažurirano 13.09.2017.; citirano 07.04.2020.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1923122-overview#showall>.
7. Hoffelt SC, Marshall LM, Garzotto M, Hung A, Holland J, Beer TM. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound - measured prostate volume in untreated prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57(1): 29-32.
8. Šamija M. et al. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
9. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. Urology. 1981; 17: 11-16.
10. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest. Urol. 1977; 15: 340-345.
11. Kost LV, Evans GW. Occurrence and significance of striated muscle within the prostate. J Urol. 1964; 92: 703-704.

12. Manley CB. The striated muscle of the prostate. *J Urol*. 1966; 95(2): 234-240.
13. McNeal JE. The Zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981; 2(1): 35-49.
14. Junqueira L, Carneiro J. *Osnove histologije*. 10 izd. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
15. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, i sur. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev*. 1987; 8(3): 338-362.
16. Krause WJ. *Essentials of human histology*. 2. izd., New York: Little, Brown and Company, 1996.
17. Ross MH, Romrell LJ, Kaye G. *A histology: a text and atlas*. 3. izd., Baltimore, Williams&Wilkins, 1995.
18. Coffey DS. The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. U: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, ur. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders; 1992.
19. Di Sant-Agnese PA, Cockett AT. The prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review and future directions in basic research. *J Urol* 1994; 152: 1297-1331.
20. Hricak H, Scardino P. *Prostatic cancer*. Cambridge: 1. izd., Cambridge University Press, 2008.
21. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13. izd. Philadelphia, Elsevier, 2015.
22. El-Shirbiny AM. Prostatic specific antigen. *Advances in clinical chemistry*. 1994; 31:99-133.
23. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
24. 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 na:  
<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9575>.

25. Wild CP, Weiderpass E, Stewarte BW, World cancer report, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2020.

26. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): 359-386.

27. Bell KJ, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015.

28. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Cancer Stat Fact Sheets: Prostate. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016.

29. Haas GP, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008.

30. Shimada H, Misugi K, Sasaki Y, Iizuka A, Nishihira H. Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. *Cancer*. 1980; 46(11): 2534-2542.

31. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol*. 2005; 48(5): 739– 744.

32. Mordan-McCombs S, Brown T, Wang WL, Gaupel AC, Welsh J, Tenniswood M i sur. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *J Steroid Biochem Mol Bio*. 2010; 121: 368-371.

33. Moul JW, Zhang T, Armstrong AJ, Lattanzi J. Prostate Cancer: Cancer Network. *Cancer Management*. 2015. Dostupno na: <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/prostate-cancer>.

34. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>.
35. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic populationbased assessment of cancer risk in first degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86(21): 1600–1608.
36. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54: 41-52.
37. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
38. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012; 106(10): 1697–1701.
39. Witte JS, Mefford J, Plummer SJ, Liu J, Cheng I, Klein EA, et al. HOXB13 mutation and prostate cancer: studies of siblings and aggressive disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(4): 675–680.
40. Dean M, Lou H, Asian J. Genetics and genomics of prostate cancer. *Androl*. 2013; 15: 309-313.
41. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, Zhang WD. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(5): 805-812.
42. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86(4): 281–286.



43. 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. Dostupno na <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.549>.
44. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB et al. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol.* 1996; 143(7): 692-697.
45. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23(1): 115-125.
46. 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.
47. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2013.
48. Santen RJ. Clinical review 37: Endocrine treatment of prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 685-689.
49. Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, Daling JR, Brawer MK. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(10): 881-886.
50. 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.
51. Boyle P, Zaridze DG. Risk factors for prostate and testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1993; 29: 1048-1055.
52. Russo GI., et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta- analysis. *Aging Male,* 2018; 1.
53. Lian WQ, et al. Gonorrhoea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 1902.

54. Argini P, Epstein JI. Inverted (Hobnail) high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): report of 15 cases of a previously underscribed pattern of high-grade PIN. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(12): 1534-1539.
55. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol.* 1997; 108(6): 633-640.
56. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999; 155(6): 1985-92.
57. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 2000; 56(5): 828-832.
58. Mikuz G. Histologic classification of prostate cancer. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2015; 37(1): 39-47.
59. Baig FA, Hamid A, Mirza T, Syed S. Ductal and Acinar Adenocarcinoma of Prostate: Morphological and Immunohistochemical Characterization. *Oman Med J.* 2015; 30(3): 162-6.
60. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer.* 1995; 76: 1035-1042.
61. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur. *WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, 6. izd. Lyon: IARC Press; 2004.
62. Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Clinical relevance of histologic variants of prostate cancer. *Cancer Bull.* 1993; 45: 403-410.
63. Đorđević G, Štifter S, Štemberger C: *Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. Medicina fluminensis* 2017.
64. Aboumarzouk OM. *Blandy's Urology*. 3. izd. Oxford: Wiley Blackwell; 2019.

65. Reynard J, Brewster S, Biers S. Oxford Handbook of Urology. 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 2013.
66. Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer*. 2001; 91(11): 2196-2204.
67. Sobin LH, Wittekind CH ur. TNM Classification of Malignant Tumors. 6. izd. New York: Wiley-Liss; 2002.
68. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable, invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. *J Urol*. 1997; 150(1): 244-250.
69. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook WC Jr, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM, i sur. Acinar adenocarcinoma. U: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
70. Body JJ. Metastatic bone disease: Clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992; 13(1): 57-62.
71. Šitum M, Gotovac J, Vrsalović Carević N, Dadić V, Librenjak D, Duvnjak M, et al. *Urologija*. 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
72. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008; 54(3): 581–588.

73. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E et al. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate*. 2006; 66: 1319–1328.
74. American Urological Association. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. In: American Urological Association 1992 Policy Statement Book, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
75. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997; 158(4): 1427-1430.
76. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 31-37.
77. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostatespecific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273:289.
78. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1992; 147 :810-814.
79. Gretzer MB, Partin AW: PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am*. 2003; 30(4): 677-686.
80. Epstein JI, Yang XJ. *Prostate Biopsy Interpretation*. 3. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
81. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997; 24:333-338.
82. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990; 143(6): 1146-1152.

83. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, ESMO Guidelines Working Group. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2013. Dostupno na [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31550-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31550-9/fulltext).
84. Solarić M, Fröbe A, Huić D, Zahirović D, Kaštelan Ž, Bulimbašić S, Tomašković I, Kuliš T, Gamulin M, Jakšić B, et al., Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate. *Liječ.Vjesn.* 2019; 141: 313-325.
85. Altarac S. Testiranje na PSA u ranom otkrivanju karcinoma prostate. *Ljetopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.* 2018; 16(1): 48-56.
86. Ž Fučkar, A Tucak. Transrektalna sonografija prostato vezikularnog segmenta (prva iskustva). *Med Vjesn.* 1985; 17, 25-28.
87. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol.* 1994; 152(6 Pt 2): 2304-2307.
88. Egawa S, Wheeler TM, Greene DR, Scardino PT. Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br J Urol.* 1992; 69(2): 169-174.
89. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006; 61: 142–153.
90. Spajić B, Čupić H, Tomas D, Štimac G, Krušlin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology.* 2007; 70: 734-737.
91. Hara R, Jo Y, Fujii T. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology.* 2008; 52: 59-64.
92. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsy of the prostate. *J Urol.* 1989; 142:714.

93. Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, et al. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology; 2019.
94. von Knobloch R, Weber J, Varga Z. Bilateral fine-needle administered local anesthetic nerve block for pain control during TRUS –guided multi core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol.* 2002; 41: 508-514.
95. Roberts MJ, Williamson DA, Hadway P, Doi SA, Gardiner RA, Paterson DL. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: A bias-adjusted meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43(4): 301-309.
96. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect.* 2016; 144(8): 1784-1791.
97. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8165-8169.
98. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013; 63: 597–603.
99. Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G, et al. Results from the Scandinavian prostate cancer group trial number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012; 2012: 230-233.
100. Wallis CJ, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, Chang M, Kulkarni GS, Lee Y, Kodama RT, Narod SA, Nam RK. Complications after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results of a population-based, propensity score-matched analysis. *Urology.* 2015; 85(3): 621-627.
101. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol.* 1992; 147: 888-890.

102. Fitzsimons NJ, Sun LL, Dahm P, et al. A single-institution comparison between radical perineal and radical retropubic prostatectomy on perioperative and pathological outcomes for obese men: an analysis of the Duke Prostate Center database. *Urology*. 2007; 70: 1146-1151.
103. Klein EA, Novick AC, Jones JS, Gill IS, Klein EA, Rackley R, Ross JH. *The Prostate Operative Urology at the Cleveland Clinic*. 1. izd. New Jersey; Humana Press, 2006.
104. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Saint G, de La Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek D, Chopin D & Abbou C-C. Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA <10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 5. 2002; 285–290.
105. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review. *Urol Int*. 2014; 93: 373-383.
106. Bivalacqua T, Pierorazio P, Li-Ming Su. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: Optimizing the surgical approach. *Surgical Oncology*. 2009; 18: 233-241.
107. Du Y, Long Q, Guan B, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 272–287.
108. Aktas BK, Ozden C, Bulut S, Tagci S, Erbay G, Gokkaya CS, Baykam MM, Memis A. Evaluation of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy by cancer of the prostate risk assessment post-surgical (CAPRAS) score. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(6): 2527-2530.
109. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281: 1591-1597.

110. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1358-1367.
111. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's principle and practice of radiation oncology.* 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
112. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008, 72: 972-979.
113. Swanson GP, Thompson IM. Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2007; 25: 515-519.
114. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus.* 2015; 25(1): 45-50.
115. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology.* 11. izd. Philadelphia: Saunders, 2016.
116. Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol.* 1985; 133(4): 620-621.
117. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 102(11): 1531-1538.
118. Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Eur J Cancer.* 1997; 33(3): 340-347.
119. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(5): 3918.
120. Mouraviev V, Pieczonka CM, Albala D et al. Effect of combined sequential treatment of Sipoleuce-T followed by enzalutamide in metastatic chemotherapy naive castration resistant prostate cancer: results of single center of large urology group. *J Clin Oncol.* 2014; 32.



121. Hameed S, Bhattarai P, Dai Z. Nanotherapeutic approaches targeting angiogenesis and immune dysfunction in tumor microenvironment. *Sci China Life Sci.* 2018; 61(4): 380-391.
122. Candas B, CusanL, Gomez JL, et al. Evaluation of prostate specific antigen and digital rectal examination as screening tests por prostate cancer. *Prostate.* 2000; 45: 19-35.

## 9. ŽIVOTOPIS

Sahar Odeh rođena je 02.10.1991. godine u Zagrebu. Završila je Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića, klasični smjer nakon čega upisuje III. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Rijeci upisuje u akademskoj godini 2011/2012. Sudjelovala je na 10. studentskom kongresu s međunarodnim sudjelovanjem „Prehrana i klinička dijetoterapija“ održanog 2019. godine u Rijeci i na VII. hrvatskom kongresu neuroznanosti 2019. godine koji se održao u Zadru. Jedna je od autora sažetka u zborniku: Odeh D, Oršolić N, Kukolj M, Debić S, **Odeh S**, Bilandžić N, Sedak M. Oxidation-reduction changes and distribution of toxic and essential/trace elements in the rat brain induced by isoflurane and iron-dextran. 7th Croatian Neuroscience Congress - Book of abstracts Zadar, Hrvatska, 2019.; str. 95-95. Volontirala je na manifestaciji „Noć biologije“ Prirodoslovno- matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 2017. godine.