

Uloga prostatičnog specifičnog antigena (PSA) u dijagnostici i praćenju oboljelih od karcinoma prostate

Đuzel, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:184:859017>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ivan Đuzel

Uloga prostatičnog specifičnog antigena (PSA) u dijagnostici i praćenju oboljelih od
karcinoma prostate

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ivan Đuzel

Uloga prostatičnog specifičnog antigena (PSA) u dijagnostici i praćenju oboljelih od
karcinoma prostate

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: nasl. doc. dr. sc. Stanislav Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Izv. prof. dr. sc. Romano Oguić, dr. med.
3. Izv. prof. dr. sc. Josip Španjol, dr. Med

Rad sadrži 44 stranice, 2 slike, 3 tablice te 50 literarnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svome mentoru, Nasl. doc. dr. sc. Stanislavu Sotošku, dr. med., na ukazanom povjerenju, podršci i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, naročito majci, ocu i sestri koji su me podržavali i bodrili u svakom trenutku, posebice u najtežim trenucima tokom studija.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i prijateljicama, kolegama i kolegicama iz Zagreba i Rijeke na potpori i pomoći prilikom studiranja. Na kraju, želim zahvaliti i dragome Bogu na svim trenucima tijekom studija, bili oni dobri ili loši, jer sam tokom tog vremena imao prilike upoznati život i samoga sebe kao i priliku da se sprijateljim s predivnim ljudima za koje se duboko nadam da će mi ostati bliski tokom cijelog života.

Sadržaj

1.	Popis skraćenica	1
2.	Uvod	2
3.	Svrha rada	3
4.	Anatomija prostate	3
5.	Epidemiologija karcinoma prostate	4
6.	Čimbenici rizika i etiologija karcinoma prostate.....	6
7.	Patohistologija karcinoma prostate.....	7
8.	TNM klasifikacija karcinoma prostate	9
9.	Klinička slika	11
10.	Dijagnosticiranje karcinoma prostate	12
10.1.	Digitorektalni pregled (DRP).....	12
10.2.	Biopsija prostate.....	13
11.	Prostata specifični antigen (PSA).....	14
11.1.	Gustoća PSA.....	16
11.2.	Brzina PSA.....	17
12.	PSA probir, smjernice i praćenje.....	17
13.	Vrijednosti PSA tokom liječenja.....	18
14.	Liječenje raka prostate.....	20
14.1.	Radikalna prostatektomija	21
14.2.	Krioterapija.....	21
14.3.	Radioterapija.....	22
14.4.	Hormonsko liječenje	23
15.	Rasprava	25
16.	Zaključak	26
17.	Sažetak.....	27
18.	Summary.....	28
19.	Literatura	30
20.	Životopis.....	38

1. Popis skraćenica

NCCN- (eng. National Comprehensive Cancer Network) Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak

PSA- (eng. Prostate- Specific antigen) Prostata specifični antigen

PSA-ACT- (eng. PSA bound to Alpha-1 Antichymotrypsin) PSA vezan sa alfa 1-antikimotripsin

PSA-MG- (eng. PSA bound to Alpha-2 Macroglobulin) PSA u kompleksu s alfa 2-makroglobulinom

VEGF- (eng. Vascular endothelial growth factor) vaskularni endotelni faktor rasta

EGF-(eng. Epidermal growth factor) epidermalni faktor rasta

WHO- (eng. World Health Organization) svjetska zdravstvena organizacija

DRP- (eng. Digital rectal examination) digitorektalni pregled

CT- (eng. Computed tomography) kompjuterizirana tomografija

PET-CT (eng. Positron emission tomography CT) Pozitronska emisijska tomografija CT

MR -(eng. Magnetic resonance) magnetska rezonanca

PSAD- (eng. PSA density) gustoća PSA

PSAV-(eng. PSA velocity) brzina PSA

CRPC- (eng. Castration -resistant prostate cancer) karcinom prostate otporan na kastraciju

EBRT- (eng. External beam Radiotherapy) vanjska terapija zračenjem

HDR- (eng. High dose radiotherapy) visokodozna terapija zračenjem

LDR- (eng. Low dose radiotherapy) niskodozna terapija zračenjem

ADT- (eng. Androgen deprivation therapy) androgen deprivacijska terapija

2. Uvod

Karcinom prostate je najčešći nekutani malignitet kod muškaraca i drugi vodeći uzrok smrti povezanih s rakom u Sjedinjenim Američkim Državama. Muškarci s kliničkom sumnjom s karcinomom prostate podvrgavaju se uzimanju uzoraka tkiva, a na temelju značajki kao što su Gleasonova ocjena, razine prostate specifičnog antigena (PSA) i klinička T stadija tumora, pacijenti se klasificiraju prema riziku u 6 glavnih skupina prema Nacionalnoj sveobuhvatnoj mreži za rak (NCCN) (1). Karcinom prostate najčešće počinje na perifernim dijelovima prostate, a pacijenti se najčešće javljaju nakon što primjete tegobe s mokrenjem nastale prilikom opstrukcije vrata mokraćnog mjehura. Ako je riječ o već uznapredovaloj bolesti odnosno metastazama, može se javiti i bol u kostima. Jasno, karcinom se može otkriti i sasvim slučajno prilikom izvođenja nekih drugih dijagnostičkih postupaka ili se može pronaći i povišen organospecifični biljeg, prostata specifični antigen (PSA), bjelančevina koja se izlučuje prilikom akta ejakulacije. Dijagnostičke strategije koje uključuju populacijski screening za karcinom prostate koristeći prostata specifični antigen (PSA) bile su okružene kontroverzama i intenzivno raspravljane otkako je PSA protein prvi put pročišćen 1979. godine od strane Wanga i suradnika (2). PSA se u serumu može pronaći u 3 varijante; slobodni PSA, PSA vezan sa alfa 1-antikimotripsin (PSA-ACT) i PSA u kompleksu s alfa 2-makroglobulinom (PSA-MG). PSA se nalazi u različitim tkivima muškog urogenitalnog sustava, no izlučuju ga samo endotelne i žljezdane stanice te mu je jedna od najbitnijih funkcija pomoć pri pokretljivosti sperme. U osoba sa zdravom prostatom se inače nalazi omanja količina ovog enzima u serumu no pri karcinomu prostate možemo očekivati višestruko uvećane vrijednosti (3).

3. Svrha rada

Svrha ovoga rada je ukazati na usku povezanost i važnost PSA prilikom praćenja i dijagnosticiranja karcinoma prostate. Također, želio bih staviti naglasak i na podizanje svijesti u muškoj populaciji na ranom otkrivanju ove bolesti u svrhu što efikasnijeg liječenja i sprječavanja fatalnog ishoda.

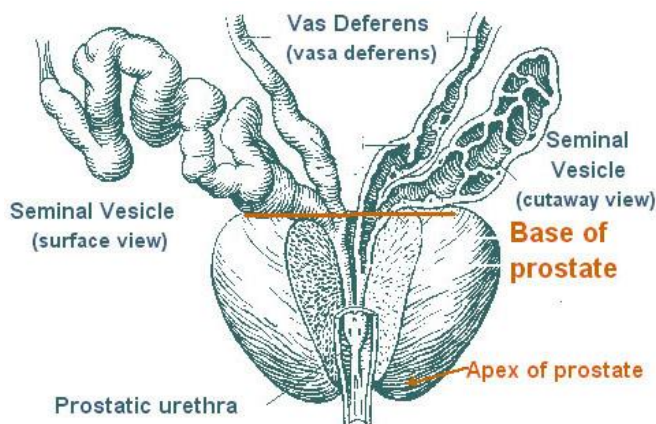
4. Anatomija prostate

Prostata ili predstojna žlijezda se može po obliku i veličini morfološki usporediti s pitomim kestenom (4). Nalazi se između mokraćnog mjehura i dijafragme urogenitale te kroz nju prolazi prostatični dio uretre. U odnosu na malu zdjelicu, smještena je najniže iza arcusa pubicusa i donjeg ruba simfize, a sa svoje stražnje strane je u odnosu s ampulom rektuma. Gornji dio prostate se zove i baza koji je u odnosu s već spomenutim mokraćnim mjehurom te je također baza širi dio prostate u koji ulazi uretra i to bliže prednjem rubu prostate (slika 1). Vrh prostate je usmjeren prema dolje, u odnosu je s dijafragmom urogenitale, te na tom dijelu uretra izlazi te se nastavlja na membranozni dio uretre (5). Također, kako se i da naslutiti, prostata također ima prednju i stražnju, te dvije bočne strane. Prednja strana je usmjerena prema simfizi te je s njom u odnosu preko rijetkog vezivnog tkiva u koji je uronjen i venski prostatični splet. Prostata je sa stidnom kosti povezana s prednje strane preko ligamentuma puboprostaticum kako mu i samo ime govori. Što se tiče bočnih strana prostate, one su povezane s mišićima dna male zdjelice odnosno s m. levatorom ani.

Facies posterior, odnosno stražnja strana je povezana s rektumom pomoću septuma rectoprostaticum. Upravo blizu gornjeg ruba facies posteriora ulaze dva ejakulatorna kanala

(ductus ejaculatorius). Na prostati razlikujemo dva režnja, lobus sinister i dexter koji su razgraničeni vertikalnom brazdom koja se nalazi na stražnjoj površini.

Dio prostate koji se nalazi između oba ejakulatorna kanala i uretre naziva se isthmus prostate ili srednji režanj, lobus medius. To je dio prostate koji se u starijih osoba nerijetko uveća odnosno hipertrofira, izboči prema izlazu uretre iz mokraćnog mjehura i na taj način sprječava ili čak onemogućava mokrenje. Prostata je izgrađena od 30-60 tubuloalveolarnih žlijezda, okruženih snopovima glatkih mišićnih vlakana, koje su radijarno usmjerene oko prostatičnog dijela uretre. Odvodni kanalići, ductuli prostatici, se otvaraju u uretru bočno od colliculusa seminalis. Na samoj površini prostate nalazi se čahura građena od glatkog mišićja te veziva. A. vesicalis inferior i a. rectalis media, koje su obje ogranci a. pudende interne, su odgovorne za opskrbu kisikom i hranjivim tvarima. Vene ulaze u prostatični venski pleksus koji se nalazi ispred prostate, iz kojeg krv prima v. iliaca interna. Što se tiče živčelja, prostata je inervirana plexusom prostaticusom koji je sekundarni splet plexusa pelvinusa.



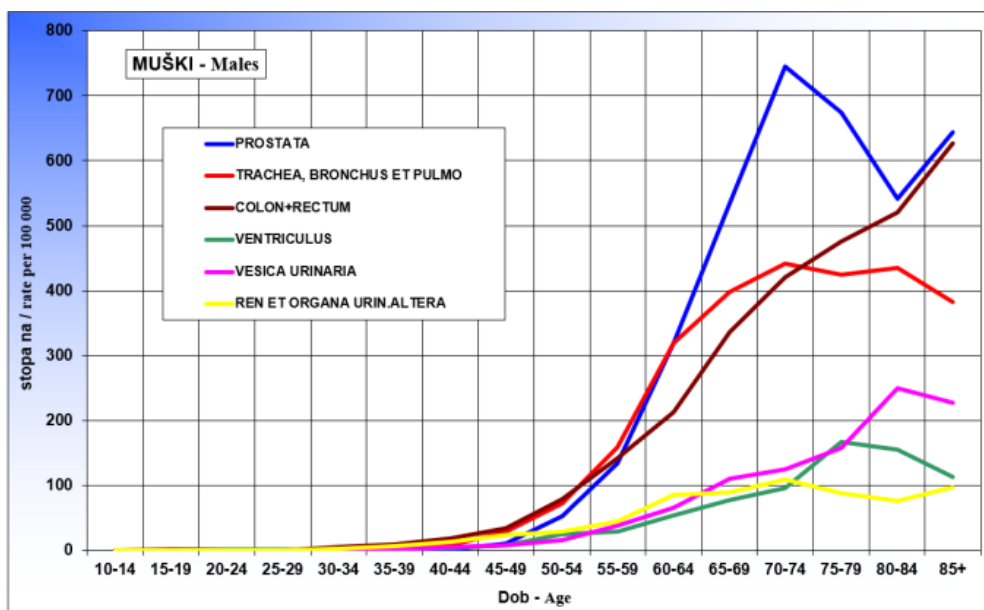
Slika 1. Prikaz anatomije prostate

(Preuzeto s <https://training.seer.cancer.gov/prostate/anatomy/>)

5. Epidemiologija karcinoma prostate

Karcinom prostate je najčešće dijagnosticirani rak kod muškaraca širom svijeta i peti je najčešći uzrok smrtnosti od raka među muškarcima.

To je značilo 1.414.249 novodijagnosticiranih bolesnika i 375.000 smrti širom svijeta godišnje od ove bolesti u 2020. godini. Globalno gledano, rak prostate je najčešće dijagnosticirani maligni tumor u više od pedeset posto zemalja (112 od 185) (6). Incidencija karcinoma prostate najviša je upravo u razvijenim zemljama Zapada i to najčešće među muškarcima koji navršše 50 godina. Što se tiče Republike Hrvatske, prema podacima Registra za rak za 2017. godinu, karcinom prostate zauzeo je prvo mjesto u ukupnoj pojavnosti s nešto više od 21% ukupnog udjela svih karcinoma u muškaraca dok su karcinomi pluća te kolorektalni karcinom zauzeli drugo, odnosno treće mjesto na ljestvici (tablica 2). Također, prema istim podacima se da isčitati kako je najveća pojavnost među muškarcima bila upravo u dobi između 70.-74. godine (7).



Tablica 1. Incidencija najčešćih sijela raka 2017. godine među muškom populacijom prema dobi

(Preuzeto s <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.>)

6. Čimbenici rizika i etiologija karcinoma prostate

Nastanak karcinoma prostate je multifaktorijalan.

Posebno je bitno staviti naglasak na utjecaj androgenih i njihovih receptora kao i na sami mehanizam epigenetike koji dovodi do promjene u fenotipu, no ne utječe na samu promjenu DNA, odnosno na genotip. Dihidrotestosteron je primarni androgen prostate koji ireverzibilno nastaje iz testosterona pomoću enzima 5 alfa-reduktaze i to primarno tip 2. Uloga dihidrotestosterona je u vezivanju na intracitoplazmatski receptor što potiče androgeni odgovor. Osim nedostatka samog enzima, također se i manjak prekursora dihidrotestosterona, dakle testostreona, može djelovati zaštitnički protiv razvoja karcinoma (8). Sam dihidrotestosteron i testosteron su ključni u razvoju prostate, no i dalje nije sasvim jasno u kojim točno vrijednostima i u kojem vremenskom periodu ta ekspozicija donosi benefite, a kada postaje precipitirajući faktor za razvoj karcinoma. Osim već spomenutih androgena i epigenetike, važno je spomenuti i ulogu ciklooksigenaze (COX), enzima telomeraze te somatske mutacije u nastanku karcinoma prostate. Na kraju, svakako ne treba zaboraviti niti na učesće PSA te pojedinih faktora rasta; vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i epidermalnog faktora rasta (EGF).

Incidencija raka prostate pokazuje široke regionalne razlike, vjerojatno zbog razlika u prehrambenim navikama. Hranjive tvari, uključujući masti, proteine, ugljikohidrate, vitamine (vitamin A, D i E) i polifenole, mogu potencijalno utjecati na patogenezu i progresiju raka prostate. Nedavne studije izvijestile su da crijevna mikrobiota doprinosi tumorogenezi u nekim organima. Studije na ljudima su pokazale povećanje količine specifičnih crijevnih bakterija kod pacijenata s rakom prostate. i način života imaju izravan i dubok utjecaj na crijevne bakterije(9). Općenito se vjeruje da zdravi prehrambeni obrasci (npr. prehrana s niskim udjelom mesa i visokim udjelom povrća) mogu pomoći u prevenciji raka prostate i bolesti povezanih s

načinom života; međutim za to još nema dostupnih dokaza. Pozitivna obiteljska anamneza je važan rizikofaktor za nastanak karcinoma no valja napomenuti i druge.

Rizikofaktori za rak prostate su brojni i heterogeni; uključuju genetske, upalne i infektivne čimbenike, već spomenute čimbenike povezane s androgenima, prehranu, dob te etničke čimbenike koji doprinose osjetljivosti na nastanak raka prostate (10).

7. Patohistologija karcinoma prostate

Vrlo je bitna distinkcija između benigne hiperplazije prostate te karcinoma prostate, a upravo ta razlika počiva na tome da maligni tumor prostate daje udaljene metastaze, da su mu stanice slabije diferencirane, brzo rastu te posljednja karakteristika je da lokalno invadiraju okolne strukture (5). Intraepitelna neoplazija prostate visokog stupnja (PIN-HG) smatra se najvjerojatnijim prekursorom karcinoma prostate. Karcinom će se razviti kod većine pacijenata s PIN-om unutar 10 godina. PIN je povezan s progresivnim abnormalnostima fenotipa i genotipa koje su posredne između normalnog epitela prostate i raka. Jedina metoda za otkrivanje je biopsija; intraepitelna neoplazija prostate (PIN) ne povećava značajno koncentraciju specifičnog antigena prostate u serumu i ne može se otkriti ultrazvukom (11).

Karcinom prostate možemo patohistološki podijeliti na adenokarcinom, koji čini oko 95% udjela svih karcinoma prostate i to acinarni adenokarcinom, skvamozni, planocelularni, karcinom prijelaznog epitela te neuroendokrini. Kao noviji entitet slabo diferenciranog acinarnog adenokarcinoma se spominje i intraduktalni karcinom visokog stupnja velikih acinusa i duktusa te se na njega gleda kao na kasniji događaj u samom razvoju karcinoma prostate (12). Kako bi se točno odredio gradus adenokarcinoma, koji je usko povezan s malignim potencijalom, najrasporstranjeniji sustav za određivanje se naziva Gleasonov sustav. Određivanje gradusa po Gleasonu je vrlo bitno kako bi se dala ispravna prognoza te samim time što preciznije odredilo daljne liječenje. Sustav Gleasonove ocjene za rak prostate razvijen je

krajem 1960-ih i usavršen tijekom sljedećeg desetljeća. Do kasnih 1980-ih postao je standardni patološki sustav ocjenjivanja za karcinom prostate (13).

Gleasonov sustav prikazuje zbroj dva najzastupljenija obrasca rasta, dakle zbroj primarnog gradusa i sljedećeg obrasca rasta po zastupljenosti iza primarnog, odnosno sekundarnog gradusa. Tako su se primjenom ovog sustava najčešće uočavali zbrojevi 6 (3+3) te 7 (3+4 ili 4+3). U ovom sustavu su pronađene manjkavosti s obzirom da je ovaj sustav primjerice jednako tretirao zbroj (3+4) i (4+3) što u praksi nije točno (14). Razlikovanje je posebno važno za slučajeve aktivnog praćenja unutar skupine karcinoma s Gleasonovom ocjenom 6, jer, unatoč postupnom pomaku prema karcinomima s dobrom prognozom zbog promjene u ocjenjivanju, pojedini pacijent treba biti siguran da je aktivno praćenje ispravan izbor.

Prema smjernicama Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak, približno 20% pacijenata s vrlo niskim rizikom bolesti ipak ima zabrinjavajuću patologiju. Upravo se iz ovih razloga težilo revidiranju Gleasonova sustava. 2016. godine je Gleasonov sustav doživio novu promjenu Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) prema kojoj sustav uključuje 5 različitih skupina gradusa što ga u konačnici čini jednostavnijim i točnijim za primjenu (tablica 2). Jasno, gradus 1 stoji za najbolje diferencirani tumor u kojem žlijezde najviše morfološki nalikuju na benigni tumor, dok gradus 5 predstavlja najslabije diferenciran tumor u kojem žlijezde vrlo slabo nalikuju na zdrave tvorbe te napreduju prema anaplastičnim strukturama što ujedno predstavlja i najlošiju prognozu preživljavanja (15). Po novom sustavu vrednovanja možemo razlikovati; Razred 1 (bilo koja Gleasonova ocjena ≤ 6)—samo diskretne dobro oblikovane žlijezde. Razred 2 (Gleason 3+4=7)—pretežno diskretne dobro oblikovane žlijezde s manje od 50% spojenih/slabo oblikovanih/kribriformnih/glomeruloidnih žlijezda. Razred 3 (Gleason 4+3=7)—pretežno spojene/slabo oblikovane/kribriformne/glomeruloidne žlijezde s manje od 50% diskretnih dobro oblikovanih žlijezda. Razred 4 (bilo koja Gleasonova ocjena 8: 4+4=8, 3+5=8, ili 5+3=8) gdje imamo spojene/slabo oblikovane/kribriformne/glomeruloidne žlijezde

ili pretežno dobro oblikovane žlijezde s manje od 50% bez žlijezda ili u konačnici pretežno bez žlijezda s manje od 50% dobro oblikovanih žlijezda.

Naposljetku, razred 5 (bilo koja Gleasonova ocjena 9 ili 10: 4+5=9, 5+4=9, ili 5+5=10)— komedonekroza ili odsutnost stvaranja žlijezda, sa ili bez spojenih/slabo oblikovanih/kribriformnih/glomeruloidnih žlijezda (16).

Risk Group*	Grade Group	Gleason Score
Low/Very Low	Grade Group 1	Gleason Score ≤ 6
Intermediate (Favorable/Unfavorable)	Grade Group 2	Gleason Score 7 (3 + 4)
	Grade Group 3	Gleason Score 7 (4 + 3)
High/Very High	Grade Group 4	Gleason Score 8
	Grade Group 5	Gleason Score 9-10

Tablica 2. Modificirani Gleasonov sustav

(Preuzeto s <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/gleason-score-isup-grade/>)

8. TNM klasifikacija karcinoma prostate

Točno određivanje TNM stadija bolesti ključno je za pacijente. Idealan sustav stadija trebao bi točno odražavati prirodni tijek karcinoma na primarnom mjestu, procijeniti opseg širenja u trenutku dijagnoze i stratificirati pacijente u prognostičke skupine za planiranje liječenja (17).

TNM klasifikacija počiva na 3 glavna elementa gdje T predstavlja proširenost primarnog tumora, N predstavlja zahvaćenost limfnih čvorova regije te M ukazuje na postojanost udaljenih metastaza. Ovaj sustav zamijenio je prethodno korištenu klasifikaciju stadija prema Whitmoreu i Jewettu, koja se temeljila samo na digitorektalnom pregledu (DRP) i opisivala je samo opseg tumora (18).

Za stadij T1 i T2 vrijedi da ne probijaju čahuru za razliku od stadija T3 i T4 koji to čine. U T2 stadiju tumor infiltrira jedan ili oba režnja prostate iako čahura još nije probijena (tablica 3).

U vrijeme otkrivanja stadija T3 smatra se da skoro 50% bolesnika ima metastaze u regionalnim limfnim čvorovima te da njih 75% nažalost ne poživi duže od 10 godina. T4 stadij je stadij u kojem je tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture te je moguća invazija u regionalne limfne čvorove kao i davanje sustavnih metastaza i to ponajprije u kosti . Stopa mortaliteta je visoka, tako da 90% pacijenata nažalost ne poživi idućih 10 godina.

Za točniju procjenu N stadija bolesti potrebna je radikalna operacija s limfadenektomijom, a za utvrđivanje metastaze u kostima potrebna je scintigrafija kao i mjerenje razine alkalne fosfataze i kisele prostatične u serumu (19).

T - Primarni tumor	
TX	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Nema dokaza primarnog tumora
T1	Tumor je prisutan, ali se ne može otkriti klinički ili pomoću slikovnih metoda
T1a	Tumor je slučajno pronađen u manje od 5% tkiva prostate nakon resekcije prostate iz drugih razloga
T1b	Tumor je slučajno pronađen u više od 5% tkiva resecirane prostate
T1c	Tumor je nađen biopsijom iglom, a koja je učinjena zbog povišene razine PSA
T2	Tumor se može napipati digitorektalnim pregledom, ali se nije proširio izvan prostate
T2a	Tumor se nalazi u manje od pola jednog režnja prostate
T2b	Tumor se nalazi u više od pola jednog režnja prostate
T2c	Tumor se nalazi u oba režnja prostate
T3	Tumor se proširio kroz kapsulu prostate
T3a	Tumor se proširio kroz kapsulu na jednoj ili na obje strane
T3b	Tumor je zahvatio jedan ili oba sjemena mjehurića.
T4	Tumor se proširio na susjedne strukture (vanjski sfinkter, rektum, mišić levatore i/ili zdjelični zid)
N - Regionalni limfni čvorovi	
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
M - Udaljene metastaze	
MX	Udaljene metastaze se ne mogu procijeniti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
M1a	U ne-regionalne limfne čvorove
M1b	Kosti
M1c	Druqa mjesta

Tablica 3. Prikaz TNM klasifikacije karcinoma prostate

(Preuzeto s <https://mef.unizg.hr/app/uploads/2021/01/Rak-prostate-prirucnik-za-bolesnike-1.pdf>)

9. Klinička slika

U muškaraca starije životne dobi bolest progredira sporije za razliku kada imamo muškarca mlađe životne dobi u kojoj bolest u većini slučajeva ima agresivniji tijek. Manji broj bolesnika se na početku bolesti žali na smetnje prilikom mokrenja što se događa kada karcinom infiltrira mokraćni mjehur i mokraćnu cijev. Jasno, kako bolest napreduje tako se i simptomi pogoršavaju pa tako se kod nekih bolesnika javlja primjerice nikturija, osjećaj nedovoljnog pražnjenja

mjehura a moguća je i hematurija. Lokalnim širenjem na sjemene mjehuriće može se javiti i impotencija. U slučaju metastaza, kako se oni najčešće najprije javljaju u kostima, može doći do križobolja, prijeloma kostiju kao i paraplegija. Svakako, pacijenti čak i prilikom pronalaska metastaza mogu biti asimptomatski što se onda naziva okultnom metastatskom bolesti (5).

10. Dijagnosticiranje karcinoma prostate

S obzirom da je, kao i uostalom, svakoj malignoj bolesti vrijeme od ključnog značaja, vrlo je važno reagirati što promptnije kako bi se smanjio i morbiditet i mortalitet u bolesnika te ujedno i očuvala što je moguće veća kvaliteta života nakon liječenja. Digitorektalni pregled (DRP), biopsija te vrijednosti PSA su osnove metode u što ranijem dijagnosticiranju karcinoma prostate. U slučaju već uznapredovale bolesti, u detektiranju i dijagnosticiranju karcinoma koristi se i magnetna rezonanca (MR), kompjuterizirana tomografija (CT), PET-CT te scintigram skeleta.

10.1. Digitorektalni pregled (DRP)

Digitorektalni pregled je jedna od najčešće korištenih metoda u ranom dijagnosticiranju karcinoma prostate (21). Digitorektalnim pregledom se može napipati stražnja, periferna zona u koja je zapravo i najčešće sjelo karcinoma.

Palpacijom prostate isto tako možemo otkriti konzistenciju, veličinu, te eventualnu postojanost nodula na površini same prostate. Iako se digitorektalni pregled rutinski koristi, njegova učinkovitost u otkrivanju ponovnog karcinoma u odsutnosti biokemijskih dokaza o napredovanju bolesti dovedena je u pitanje u nedavnim studijama (20). To je i jasno s obzirom da se ne može palpacijom napipati čitava površina prostate, te da su čvorići palpatorni tek kada

su određene veličine. Isto tako treba napomenuti da se karcinom može kriti i pri, u potpunosti, urednom nalazu DRP-a. Abnormalni nalaz DRP-a služi kako bi se eventualno postojanje karcinoma dalje ispitalo i to određivanjem PSA u serumu te biopsijom prostate. DRE može biti koristan u selektivnijim postupcima probira kako bi se smanjila nepotrebna biopsija. Pomoću studija iz 2008. godine dokazano je kako pri početnim i naknadnim pregledima, vjerojatnost za otkrivanje raka tijekom biopsije bila je veća kod muškaraca sa sumnjivim digitalnim rektalnim pregledom (DRP) u usporedbi s muškarcima s normalnim DRE-om. Kombinacija razine PSA od 3,0 ng/ml sa sumnjivim DRP-om rezultirala je otkrivanjem znatno većeg broja karcinoma prostate s Gleasonovim zbrojem >7 (22).

10.2. Biopsija prostate

Transrektalnim ultrazvukom (TRUS) ili transperinealna ultrazvukom vođena biopsija korištenjem igle za biopsiju od 18 G i periprostatnog bloka standardna je metoda za dokazivanje karcinoma prostate. Kada se uzme isti broj uzoraka, i transrektalni i transperinealni pristupi, kada se izvode bez prethodnog MRI snimanja, imaju usporedive stope detekcije; međutim, neki dokazi sugeriraju smanjen rizik od infekcije kod transperinealnog pristupa (23).

Transperinealna i transrektalna biopsija prostate imaju istu dijagnostičku točnost, ali transperinealni pristup ima manji rizik od vrućice i rektalnog krvarenja (25) . Studije su pokazale kako niti jedna razina PSA (prostata specifičnog antigena) nije povezana sa 100% pozitivnom prediktivnom vrijednošću te da se negativna biopsija može dogoditi pri bilo kojoj razini PSA (24). Prilikom uzimanja bioptata se daje lokalna anestezija kao i preventivno uzimanje antibiotika te se obično uzima 10-12 bioptata. Indikacije za biopsiju prostate su pozitivan nalaz DRP-a kao i povišene vrijednosti PSA u serumu. U slučaju da nalazi biopsije budu negativni, pacijenti se prate na razini jednom godišnje uz ponovljene nalaze PSA kao i ponovljeni DRP. Ali, ako su vrijednosti PSA visoke ili u stalnom porastu te ako se DRP-om

utvrdi abnormalnost uz nalaz PIN-a, PIN-HG ili pronalaskom intraduktalnog karcinoma u najmanje 3 cilindra bioptata u tom je slučaju indicirano ponavljanje biopsije.

11. Prostata specifični antigen (PSA)

Testiranje na prostata-specifični antigen (PSA) može otkriti klinički značajan karcinom prostate i dovelo je do značajnog pomaka u stadijima bolesti, što je vjerojatno objašnjenje za smanjenje smrtnosti (26). Snižavanje PSA graničnih vrijednosti (npr., s 4,0 ng/ml na 2,5 ng/ml) može smanjiti učestalost uznapredovalog karcinoma prostate, a upotreba različitih PSA derivata i oblika PSA može smanjiti "nepotrebne" biopsije kod nekih muškaraca. Osim karcinoma prostate, manipulacija i dobroćudne bolesti prostate mogu lažno povišiti razine PSA u serumu (27). Što se tiče povijesti otkrivanja PSA, 1979. godine Wang je pročistio tkivno specifični antigen iz prostate („prostatski antigen“). PSA je prvi put kvantitativno izmjeren u krvi od strane Papsidera 1980. godine, a Stamey je proveo početna istraživanja o kliničkoj upotrebi PSA kao markera za karcinom prostate (28). PSA je glikoprotein po svojoj molekularnoj građi, molekularn mase od otprilike 30kDa. PSA proizvode sekretorne epitelne stanice prostate i on se izlučuje u kanalikularni sustav, gdje katalizira ukapljivanje sjemene tekućine nakon ejakulacije.

U sjemenoj tekućini mu je uloga da izvršava likvefakciju sjemenog koagula pri ejakulaciji na način da proteolitički cijepa seminogelin I i II (29). Razine PSA u serumu su normalno manje od 4 ng/mL (monoklonski), ali variraju ovisno o dobi i rasi pacijenta (slika 2). Svaki proces koji narušava normalnu arhitekturu prostate omogućava difuziju PSA u strome i mikrovaskulaturu. Povišene razine PSA u serumu mogu se vidjeti kod prostatitisa, infarkta, hiperplazije i privremeno nakon biopsije, ali najklinički značajnija povećanja primjećuju se kod adenokarcinoma prostate. Također, valja u obzir uzeti i druge parametre poput godina, BMI indeks, rasu te lijekove koje inače pacijent koristi. Iako karcinom proizvodi manje PSA po

stanici nego benigni epitel, veći broj malignih stanica i poremećaj stromalne arhitekture povezan s rakom objašnjavaju povećanje razine PSA u serumu. Razine PSA u serumu pozitivno koreliraju s kliničkim stadijem, volumenom tumora, histološkim stupnjem i prisutnošću perforacije kapsule i invazije sjemenih mjehurića; unatoč ovim snažnim korelacijama, njegova vrijednost je ograničena u predviđanju stadija kod pojedinačnih pacijenata (30).

PSA uglavnom postoji u dva molekularna oblika: slobodni PSA (f-PSA), koji čini 10-30% PSA, i PSA- α 1-antihimotripsinski kompleks (PSA-ACT), koji čini 70-90% PSA. Zbroj f-PSA i PSA-ACT naziva se ukupni PSA (t-PSA), koji se u kliničkoj medicini smatra važnim pokazateljem za ranu dijagnozu karcinoma prostate, procjenu učinkovitosti liječenja i praćenje nakon operacije. Općenito, sadržaj t-PSA u serumu zdravih ljudi je niži od 4 ng/mL, što se prihvaća kao granična vrijednost u kliničkom testiranju za rak prostate. Smatra se kako je udio vezanog PSA veći u karcinomima dok se za udio slobodnog PSA vjeruje da je veći u nekarcinomskim bolestima. Kada je sadržaj t-PSA u serumu veći od 10 ng/mL, rizik od raka prostate je visok, pa tako točnost dijagnoze raka prostate može doseći 70-80%. Stoga, zajedničko mjerenje omjera f-PSA/t-PSA i razine t-PSA može točnije razlikovati rak prostate od drugih bolesti prostate.

Međutim, postoji skepticizam u vezi s dijagnostičkom i prognostičkom značajnošću omjera fPS/tPSA zbog nestandardiziranih nAb (neutralizirajućih antitijela) korištenih u PSA dijagnostičkim testovima (31). Osim određivanja koncentracije PSA te omjera udjela između slobodnog i vezanog PSA, bitno je za daljnje dijagnosticiranje dobiti i vrijednosti gustoće i brzine porasta PSA.

Kako bismo mogli razlikovati fiziološke vrijednosti PSA od patoloških bitno je prikazati, kao što je već i napomenuto, razlike u vrijednostima među etničkim skupinama te također ovisnost o dobi ispitanika.

AGE-BASED RANGES FOR PSA IN AMERICAN MEN ACCORDING TO RACE (NG OF PSA/ML)

Age	Whites	Blacks	Asian	Latino
40-49	0.0 - 2.4	0.0 - 2.4	0.0 - 2.0	0.0 - 2.1
50-59	0.0 - 3.6	0.0 - 4.2	0.0 - 4.5	0.0 - 4.3
60-69	0.0 - 4.5	0.0 - 5.5	0.0 - 5.5	0.0 - 6.0
70-79	0.0 - 5.2	0.0 - 6.6	0.0 - 6.8	0.0 - 6.6



Slka 2. Prikaz normalnih vrijednosti PSA po dobi među različitim etničkim skupinama

(Preuzeto s <https://www.bensnaturalhealth.com/blog/normal-psa-by-age/>)

Konačno, potrebno je naglasiti vrijednost PSA ne samo pri postavljanju dijagnoze, već i u samoj procjeni stadija karcinoma i njegove proširenosti, izboru odgovarajuće terapije te praćenju liječenja i kao jedno od indikatora uspješnosti liječenja.

11.1. Gustoća PSA

Gustoća PSA se dobiva kada se brojnik koji predstavlja serumsku koncentraciju PSA izraženu u ng/ml podijeli s nazivnikom u kojem stoji volumen prostate u centimetrima kubnim izmjerenim ultrazvukom. Za dobivenu graničnu vrijednost se uzima vrijednost veća od 0.15. Jasno, ovaj sustav nije u potpunosti točan s obzirom da između ostalog ovisi i o znanju i vještini same osobe koja radi ultrazvuk.

Ipak, treba napomenuti kako je određivanje gustoće PSA korisno u daljnoj dijagnostici i predikciji karcinoma prostate što je dokazano i u studijama. PSAD je povezan s otkrivanjem klinički značajnog karcinoma prostate u uzorcima iz radikalne prostatektomije kod pacijenata s malom i srednje velikom prostatom.. Stoga je PSAD koristan, dostupan i isplativ alat u

procesu donošenja odluka kod pacijenata s malom i srednje velikom prostatom pri razmatranju liječenja karcinoma prostate (32).

11.2. Brzina PSA

Brzina PSA (PSAV) računa se na godišnjoj razini tako da se gleda je li u protekloj godini vrijednost PSA narasla za više od 0.75 ng/ml. Ukoliko je, postoji izgleda vjerojatnost da se radi o karcinomu prostate. Postoji niz dokaza koji potvrđuju da stopa promjene PSA kod lokalno rekurentnog i uznapredovalog karcinoma prostate ima prognostičku vrijednost za preživljenje bez metastaza i specifično preživljenje vezano uz sami karcinom. To sugerira da bi pacijentima s uznapredovalom ili relapsiranom bolešću, koji imaju brzo udvostručavanje razine PSA, trebalo ponuditi ranije ili agresivnije liječenje, ili ih uključiti u klinička ispitivanja novih lijekova.

S druge strane, postoje dobri dokazi da PSA brzina (PSAV) nema ulogu kod muškaraca s neliječenom prostatom; PSA brzina ne bi se trebala koristiti za preporuku biopsije, određivanje podobnosti za aktivno praćenje naspram kurativnog liječenja, niti za davanje prognoze o riziku od neuspjeha nakon liječenja (33). Međutim, to ne znači da treba napustiti praćenje PSA ili da kliničari trebaju zanemariti povijest PSA vrijednosti.

Povišena razina PSA trebala bi potaknuti razmatranje biopsije: preporuka za biopsiju ovisi o nizu faktora, uključujući kliničku prosudbu, koja se, kada je prikladno, može temeljiti na tijeku PSA vrijednosti tijekom vremena.

12. PSA probir, smjernice i praćenje

Usporedbe populacija koje su prošle probir i onih koje nisu pokazuju smanjenje specifične smrtnosti od raka za 50% kada se PSA testiranje široko koristi tijekom vremena. Prema preporukama Američkog udruženja urologa (AUA) i Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak

(NCCN) probir za mjerenje vrijednosti PSA bi se trebao određivati muškarcima u dobi između 55 i 69 godina. Također, daju naputke kako je godišnje testiranje razumno za muškarce s visokim rizikom (npr. poz. obiteljska anamneza) počevši od 45. godine života. Naglašavaju da se promjena PSA razine veća od 0,75 ng/mL godišnje ili više od 25% smatra sumnjivom. Smatra se kako provođenje testiranja u muškaraca koji su asimptomatski nije poželjno (34).

Aktivno praćenje karcinoma prostate temelji se na činjenici da je karcinom prostate niskog stupnja i niske faze relativno indolentan, uzrokujući većini pacijenata malo ili nimalo kliničke štete. Pacijenti s niskim rizikom (Gleason 3+3=6) i odabranim niskim srednjim rizikom (Gleason 3+4=7) općenito se smatraju kandidatima za aktivno praćenje. Preporučeno praćenje PSA za pacijente na aktivnom praćenju općenito je svakih šest mjeseci. Značajna promjena obično se smatra PSA razinom >0,75 ng/mL ili >25% godišnje, vremenom udvostručenja PSA manjim od 3 godine ili ukupnim PSA >10 ng/mL. Kod muškaraca sa stabilnim razinama PSA i digitalnim rektalnim pregledima, naknadne biopsije prostate nakon početne "potvrđujuće" ponovne biopsije općenito bi se trebale razmatrati svakih 2 do 4 godine, a MRI snimanja trebala bi se ponavljati svakih 1 do 2 godine, ovisno o čimbenicima rizika i komorbiditetima. MRI nije dovoljno pouzdan da bi potpuno zamijenio biopsije prostate.

13. Vrijednosti PSA tokom liječenja

Sveukupno, stopa recidiva nakon definitivne terapije (bilo radikalne operacije ili zračenja) očekuje se kod 25% do 40% pacijenata koji se podvrgnu definitivnom kurativnom liječenju. Karcinomi prostate u ranoj fazi poznati su po tome da luče PSA, koji se može koristiti kao biomarker za praćenje odgovora na terapiju i napredovanje bolesti te može pomoći u donošenju odluka o liječenju. Razine PSA mogu se koristiti preoperativno za predviđanje ishoda nakon radikalne prostatektomije (35). Nakon radikalne prostatektomije, sva tkiva prostate trebala bi biti uklonjena. Stoga, svaka detektabilna razina PSA nakon operacije ukazuje na preostalo tkivo

prostate, koje se obično smatra kancerogenim. To može biti lokalizirano ili predstavljati metastatsku bolest. Općenito, ako PSA ostane nedetektabilan dvije godine ili duže, a zatim počne postupno rasti, vjerojatno je riječ o lokalno recidivirajućem raku u području prostate. Ako PSA brzo raste i nikada ne postane nedetektabilan nakon operacije, vjerojatnije je da se radi o metastatskoj bolesti (34). Smjernice Američke udruge urologa (AUA) za lokalizirani karcinom prostate definiraju biokemijski povratak bolesti nakon radikalne prostatektomije kao dvije uzastopne serumske razine PSA veće od 0,2 ng/mL.

Nakon radioterapije razine PSA obično padaju relativno sporo. Može proći 18 mjeseci dok ove razine ne dosegnu najnižu točku. Što je niža konačna vrijednost konačni to je bolja prognoza. Biokemijski recidiv nakon definitivne radioterapije definira se kao dvije PSA razine veće od 2 ng/mL iznad nadir razine. Potreba za dvije uzastopne razine rezultat je fenomena poznatog kao "PSA skok". Ovaj skok obično se javlja 12 do 18 mjeseci nakon početne radioterapije. Nema načina da se utvrdi predstavlja li to pravi recidiv osim praćenjem razina PSA i utvrđivanjem da je porast PSA samo privremen. Klinički značaj "PSA skoka" ostaje nejasan.

Hormonalna terapija, uključujući terapiju deprivacije androgena (ADT), dovode do snižavanja razina PSA, kako kroz regresiju tumora, tako i putem izravne supresije androgen-ovisne transkripcije gena PSA. Nakon početnog smanjenja, razine PSA se zatim stabiliziraju uz kontinuirano liječenje. Povećanje razine PSA ukazuje na ponovni rast tumora kao i reaktivaciju androgenog receptora, što je uobičajena značajka karcinoma prostate otpornog na kastraciju (CRPC). CRPC se potvrđuje kada postoje dokazi o progresiji raka nakon početne hormonske terapije (što se vidi putem PSA ili snimanja) unatoč kastracijskim razinama testosterona.

Kako karcinom prostate napreduje, korisnost PSA kao prognostičkog faktora se smanjuje. Karcinom može rasti bez istodobnog povećanja razine PSA, bilo zato što se malo PSA proizvodi (na primjer, zbog sve manje diferencijacije tumorskih stanica) ili zato što je proizvodnja PSA potisnuta liječenjem antiandrogenima. Tumori raka prostate postaju mnogo

heterogeniji kako bolest napreduje, kako između pacijenata, tako i, što je još važnije, unutar istog pacijenta, što dovodi do varijabilnosti u ekspresiji tumorskog PSA, što može rezultirati lažno pozitivnim ili lažno negativnim rezultatima PSA testa.

U zaključku, iako postoje zabrinutosti oko upotrebe PSA kao prognostičkog markera i treba uzeti u obzir utjecaj liječenja karcinoma prostate, PSA je i dalje važan alat za praćenje napredovanja pacijenata nakon liječenja definitivno lokaliziranog karcinoma prostate.

14. Liječenje raka prostate

Prognostički čimbenici koji obuhvaćaju početnu razinu PSA, klinički TNM stadij i Gleasonov skor razmatrani su zajedno s drugim čimbenicima poput primarne urinarne funkcije, drugih komorbiditeta i dobi kao odabir pristupu raku prostate (36). Napredak u dijagnostici i liječenju raka prostate poboljšao je sposobnosti kliničara da klasificiraju pacijente prema razini rizika i predlože terapiju temeljenu na prognozi raka i preferencijama pacijenta (37).

Nadzor, prostatektomija i radioterapija prepoznati su kao standardni tretmani za pacijente s rakom prostate stadija I–III. Ablacija androgena kirurškom ili farmakološkom kastracijom može dovesti do trajne remisije kod svih pacijenata sa stadijem IV i visokorizičnim stadijem III. U ovom slučaju, antiandrogeni prve generacije, poput flutamida i bikalutamida, mogu pomoći. Međutim, kod stadija IV neizbježno dolazi do kastracijske rezistencije, koja se odlikuje genomskim mutacijama u androgenom receptoru, a prognoza je loša (38).

Aktivni nadzor je strukturirani program koji koristi praćenje i očekivanu intervenciju kao glavne tehnike u upravljanju rakom prostate. Za pacijente s niskorizičnim rakom ili one za koje se očekuje kraći životni vijek, aktivni nadzor je prepoznat kao najučinkovitija opcija. Kriteriji za aktivni nadzor obično se temelje na sljedećim čimbenicima: karakteristikama bolesti, zdravstvenom stanju, očekivanom životnom vijeku, nuspojavama i preferencijama pacijenta (39). Razina PSA, klinička progresija ili histološka progresija koriste se kao okidači za

intervenciju kod raka prostate (40). Prednosti aktivnog nadzora uključuju mnoge aspekte kao što su očuvanje erektilne funkcije, smanjene troškove liječenja, izbjegavanje nepotrebnog liječenja neaktivnih karcinoma te očuvanje kvalitete života i normalnih aktivnosti. Nedostaci aktivnog nadzora uključuju mogućnost metastaziranja raka prije liječenja, propuštenu priliku za izlječenje, potrebu za složenom terapijom s nuspojavama kod većih i agresivnih karcinoma, smanjene šanse za očuvanje potencije, posebno nakon operacije, povećanu anksioznost kod pacijenata i učestale medicinske kontrole (41).

14.1. Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija je postupak odstranjivanja prostate operativnim putem, bilo otvorenom operacijom ili laparoskopijom (42). Postupak se može učiniti kroz prednju trbušnu stijenku ili kroz perineum.

Salvage radikalna prostatektomija najčešće se radi pacijentima s lokalnim recidivom u odsutnosti metastaza nakon provođenja vanjske zračne terapije, brahiterapije ili krioterapije. Međutim, to može dovesti do povećane morbidnosti. Pacijenti mlađi od 70 godina s rakom prostate ograničenim na organ, s očekivanim životnim vijekom duljim od 10 godina i bez ili s minimalnim komorbiditetima, najbolji su kandidati za radikalnu prostatektomiju. S ovim postupkom može biti povezano komplikacija. Te komplikacije uključuju moguću inkontinenciju i erektilnu disfunkciju, koja nastaje zbog kirurškog oštećenja mokraćnog sfinktera i erektilnih živaca (43).

14.2. Krioterapija

Ova metoda uključuje kirurško umetanje krioprobe u prostatu pod ultrazvučnim navođenjem i kontrolom. Sastoji se od zamrzavanja prostate na temperaturu od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ tijekom vremena od 10 minuta. Međutim, postoje izvještaji o komplikacijama koje mogu biti povezane

s korištenjem ove metode, uključujući urinarnu inkontinenciju, zadržavanje mokraće, erektilnu disfunkciju, fistulu i rektalnu bol (44).

14.3. Radioterapija

Radioterapija može uzrokovati smrt tumorskih stanica kroz nekoliko mehanizama a koristi se za liječenje raka temeljem činjenice da su maligne stanice osjetljivije na ionizirajuće zračenje nego normalne stanice. Glavni izravni učinak radioterapije na rakave stanice je stvaranje smrtonosnih dvostrukih prekida u DNA, što dovodi do apoptoze. Radioterapija također može biti toksična za tumore kroz inhibiciju proliferativne sposobnosti maligne stanice (45).

Dvije velike kategorije radioterapije za liječenje raka prostate su vanjska terapija zračenjem (EBRT) i brahiterapija. Brahiterapija se obično provodi za karcinom prostate u niskom do srednjem stadiju, dok se EBRT može koristiti za bilo koju fazu.

Međutim, post-EBRT brahiterapija kao dodatno liječenje također se prakticira kod slučajeva CaP-a sa srednjim do visokim rizikom.

U EBRT-u, zračne zrake fokusirane su na volumen tumora kako bi se isporučila propisana doza s ciljem uništavanja tumora. Zrake su raspoređene oko pacijenta na takav način da tumor, tj. ciljani volumen, primi maksimalnu propisanu dozu, dok se pritom što je više moguće poštedi normalno tkivo i organi u riziku (46).

CT-a, MRI-a, ultrazvuka (US), PET-a i SPECT-a, koriste se za lokalizaciju tumora i određivanje ciljnog volumena, planiranje doze i isporuku zračenja. Izračun doze za sve EBRT planove rutinski se provodi na CT slikama. Općeprihvaćeno je da je pomak prostate od 5 mm ili više tijekom jedne terapijske sesije vjerojatan. Kako bi zračne zrake bile što preciznije te kako bi se na taj način poboljšala isporučena doza tumorskom tkivu i smanjila izloženost okolnih, zdravih struktura, primjena robotskih sustava, poput Cyberknife robotskog sustava, u

EBRT-u se koristi za pozicioniranje pacijenta, isporučivanje zračne doze kao i za praćenje tumora.

Brahiterapija se primjenjuje za karcinom prostate kada je ograničen na prostatu. Kod brahiterapije se izvor zračenja postavlja u pacijentovo tijelo. Ako se karcinom proširi izvan kapsule prostate, u sjemene mjehuriće ili susjedne limfne čvorove, radikalna prostatektomija ponekad se kombinira s adjuvantnom radioterapijom. Glavna prednost brahiterapije je ograničenje doze zračenja, tj. veća zaštita normalnih tkiva zbog postavljanja izvora zračenja unutar prostate ili tumora. Razlikujemo niskodoznu terapiju zračenjem (LDR) i visokodoznu terapiju zračenjem (HDR). HDR brahiterapija može imati kliničke prednosti u odnosu na LDR brahiterapiju i može se jednako nuditi pacijentima svih skupina rizika. Dosad je TRUS najčešće korištena metoda vođenja slikom za LDR ili HDR brahiterapiju.

14.4. Hormonsko liječenje

Hormonskom liječenju će se pristupiti u slučajevima uznapredovalog karcinoma prostate. Uzimajući u obzir da je karcinom prostate hormon- ovisan, androgen deprivacijska terapija (ADT) će ciljano djelovati upravo na te karinomske stanice (47).

ADT se provodi od 6 mjeseci do 3 godine , a ako je bolest metastazirala liječenje traje cijeloga života. Ukoliko hormonska terapija više ne djeluje adekvatno, postavlja se sumnja na razvoj karcinoma koji je rezistentan na hormone čime se pribjegava kemoterapiji kao novoj metodi liječenja.

Deprivacija androgena se može postići na način da se spriječi sama sekrecija i proizvodnja androgena (testosterona) iz Leydigovih stanica testisa. Drugi način je da se blokiraju upravo ti receptori na koje se vežu androgeni, a treći je način postiže upravo kombinacijom dvaju opisanih mehanizama čime se dolazi do potpune androgene blokade. Kako bi se spriječilo samo

izlučivanje androgena pribjeći će se tzv. medikamentnoj (kemijskoj) ili kirurškoj kastraciji (orhidektomija).

Bilateralna orhidektomija učinkovito eliminira 90 posto proizvodnje androgena. Razine testosterona u serumu nakon kastracije brzo se postižu nakon operacije (2 do 6 sati, prosječno 3 sata) zbog kratkog poluvijeka slobodnog testosterona. Klinički odgovor može se očekivati kod otprilike 80 posto pacijenata, a testosteron obično ostaje supresiran. Kirurška kastracija može se izvesti kod pacijenata s visokim rizikom pod lokalnom anestezijom, dobro se podnosi i povezana je s vrlo malim mortalitetom i minimalnim morbiditet. Relativna kontraindikacija za ovaj postupak je koaguloopatija, koja se ponekada susreće kod muškaraca s uznapredovalim karcinomom prostate (48).

Što se tiče medikamentozne terapije mogu se koristiti LHRH agonisti ili rjeđe LH-RH antagonisti. Agonisti LHRH (luteinizirajući hormon oslobađajući hormon) postižu željeni terapijski cilj (razine testosterona u serumu $\leq 0,5$ ng/mL) kod 90–100% pacijenata, ali tek nakon 7–21 dan (49). To postižu na način da na početku stimuliraju izlučivanje LH-RH u hipofizi i tako potiču proizvodnju testosterona da bi poslije došlo do smanjenja izlučivanja LH i samim time do pada testosterona mehanizmom negativne povratne sprege.

Osim toga, početni fiziološki odgovor na primjenu LHRH agonista uzrokuje povećanje razine testosterona, što je poznato kao biokemijski iznenadni porast (eng. flare). Takvo povećanje razine testosterona može stimulirati stanice karcinoma prostate i dovesti do pogoršanja kliničkih simptoma kao što su kompresija leđne moždine, bolovi u kostima i opstrukcija uretre. Također gubitak libida i erektilna disfunkcija se mogu javiti kao nuspojave. Što se tiče situacije u Hrvatskoj, od lijekova agonista LH-RH su registrirani goserelin i leuprorelin.

Antiandrogeni se mogu primjenjivati kako bi se ublažili simptomi kliničkog flarea. Međutim, korištenje antiandrogena može imati potencijalne nuspojave. Ponovljene injekcije terapije LHRH agonistima također su povezane s ponovnim povećanjima koncentracije testosterona.

Za razliku od agonista LH-RH, antagonisti LH-RH(degareliks, buserelin) brzo dovode do sniženja razine LH-RH te samim time i do sniženja vrijednosti testosterona bez pojavitte prije spomenutog početnog iznenadnog porasta testosterona tj „flarea“.

Antiandrogeni mogu blokirati učinak androgena tako što zauzmu njihove receptore. Dijele se na steroidne i na nesteroidne. Steroidni antiandrogeni (ciproteron acetat) osim periferne blokade androgenih receptora blokira i centralne receptore u hipofizi. Ima progesteronska svojstva te se od nuspojava mogu javiti gubitak libida, erektilna disfunkcija kardio i hepatotoksičnost (47).

Uloga nesteroidnih antiandrogena(flutamid, nilutamid) je vezivanje samo na androgene receptore u prostati i u hipotalamusu čime se jasno sprječava vezivanje testosterona. Od nuspojava nesteroidnih antiandrogena se može javiti ginekomastija, dijareja i hepatotoksičnost. Kod pacijenata s ograničenim tumorom, monoterapija ne-steroidnim antiandrogenima čini se da je jednako učinkovita kao kastracija (50).

15. Rasprava

Prostata specifični antigen (PSA) je protein koji proizvodi prostata i koji se koristi kao biomarker za dijagnosticiranje i praćenje bolesnika s karcinomom prostate. Mjerenje PSA razine u serumu pruža ključne informacije, ali njegova uloga nije bez kontroverzi i ograničenja. PSA testiranje koristi se za rano otkrivanje karcinoma prostate, posebno kod muškaraca koji su u riziku ili koji imaju simptome. Povećane razine PSA mogu ukazivati na prisutnost tumora, premda povišene razine mogu biti uzrokovane i drugim stanjima, kao što su benigna hiperplazija prostate (BHP) ili prostatitis. Unatoč tome, PSA testiranje omogućuje rano otkrivanje i potencijalno rano liječenje, što može poboljšati ishod za pacijente s lokaliziranim

karcinomom prostate. Jedan od glavnih nedostataka PSA testiranja je njegova nespecifičnost. Povećane razine PSA ne ukazuju uvijek na prisutnost karcinoma već mogu biti rezultat drugih, benignih stanja prostate. PSA testiranje također igra ključnu ulogu u praćenju pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom prostate. Nakon početnog liječenja, PSA razine mogu pomoći u procjeni uspješnosti terapije i identificiranju mogućeg recidiva. Povećanje PSA razine nakon liječenja može ukazivati na povratak bolesti, što omogućuje pravovremenu prilagodbu terapije. Međutim, interpretacija PSA razina u ovom kontekstu može biti složena. Na primjer, ponekad se može vidjeti povišena PSA razina zbog postojanja preostalih benignih stanica ili zbog učinaka prethodnog liječenja. Stoga je važno koristiti PSA rezultate u kombinaciji s drugim dijagnostičkim alatima i kliničkim informacijama.

16. Zaključak

PSA testiranje ostaje ključni alat u upravljanju karcinomom prostate, igrajući vitalnu ulogu u dijagnostici, praćenju bolesti i odabiru terapije. Iako pruža dragocjene informacije koje mogu pomoći u ranom otkrivanju i pravovremenom liječenju karcinoma prostate, PSA testiranje nije bez svojih ograničenja. Njegova nespecifičnost može dovesti do lažno pozitivnih rezultata i over-dijagnoze, što može rezultirati nepotrebnim biopsijama i tretmanima te dodatnom anksioznošću za pacijente. Također, interpretacija PSA razina u kontekstu praćenja bolesti i selekcije terapija zahtijeva pažljivo razmatranje drugih faktora i kliničkih informacija kako bi se osiguralo da liječenje bude usmjereno na stvarne potrebe pacijenta. Stoga je ključno da kliničari kontinuirano razmatraju prednosti i nedostatke PSA testiranja te da ga koriste u kombinaciji s drugim dijagnostičkim i kliničkim informacijama kako bi optimizirali liječenje i poboljšali ishode za pacijente. Razumijevanje uloge PSA u kontekstu individualnih potreba i

specifičnosti svakog pacijenta omogućuje bolje upravljanje bolešću i poboljšava kvalitetu života osoba koje se suočavaju s karcinomom prostate. PSA testiranje može također pomoći u odabiru odgovarajuće terapije za pacijente s karcinomom prostate. Razine PSA mogu utjecati na odluke o agresivnosti liječenja i potrebi za dodatnim terapijama, kao što su hormonski tretmani ili kemoterapija. Međutim, ove odluke ne bi trebale biti temeljene isključivo na PSA razinama, budući da i drugi faktori, kao što su stadij bolesti, histološke karakteristike tumora i opće zdravstveno stanje pacijenta, također igraju ključnu ulogu.

17. Sažetak

PSA je glikoproteinski enzim koji pripada obitelji kalikrein-povezanih peptidaza, specifično kalikrein-3 (KLK3). Izlučuje ga epitelne stanice prostate i primarno je odgovoran za razrjeđivanje sjemena, što pomaže u pokretljivosti spermija.

U krvotoku PSA postoji u dva glavna oblika: slobodni PSA (nije vezan za proteine) i kompleksirani PSA (vezan za proteine). Omjer ovih oblika može pružiti vrijedne dijagnostičke informacije.

Manje količine PSA također ulaze u krvotok. Normalne razine PSA u krvi su obično vrlo niske. PSA ima molekulsku masu od približno 34 kDa. Općenito, razine PSA ispod 4 ng/mL smatraju se normalnima. Međutim, normalni rasponi mogu varirati ovisno o dobi, rasi i drugim čimbenicima.

Povećane razine PSA mogu ukazivati na različite patološke procese u prostati. Smjernice za screening PSA razlikuju se među organizacijama. Neke preporučuju screening za muškarce starije od 50 godina, dok druge sugeriraju da se razmotri screening za muškarce starije od 45 godina s dodatnim rizicima ili 40 godina za visoko rizične grupe.

Mjerenje razine PSA pomaže u procjeni rizika od karcinoma prostate, ali samo povišene razine nisu dovoljne za dijagnozu. Slobodni PSA (nevezani na druge proteine) može pomoći u razlikovanju između benignih i malignih stanja prostate. Niska razina slobodnog PSA može biti znak karcinoma. PSA gustoća se izračunava kao omjer razine PSA u krvi i veličine prostate mjerene ultrazvukom. Visoka gustoća može ukazivati na karcinom. Nakon kirurškog ili radijacijskog liječenja karcinoma prostate, PSA se prati kako bi se pratila uspješnost liječenja. Normalno je da PSA padne na vrlo niske razine nakon uspješnog liječenja. Povećanje PSA razine nakon što je bio nizak može ukazivati na povratak bolesti (recidiv). Povišene razine PSA mogu biti uzrokovane benignim stanjima kao što su benigna hiperplazija prostate (BHP) ili prostatitis. Razine PSA prirodno rastu s godinama. Također, neki lijekovi i medicinski postupci mogu utjecati na PSA razine. Integracija PSA testiranja s drugim dijagnostičkim metodama i personalizirani pristup svakom pacijentu mogu pomoći u optimizaciji liječenja i poboljšanju kvalitete života pacijenata.

Ključne riječi: prostata specifični antigen, karcinom prostate, orhiektomija

18. Summary

PSA is a glycoprotein enzyme belonging to the kallikrein-related peptidase family, specifically kallikrein-3 (KLK3). It is secreted by the epithelial cells of the prostate and is primarily responsible for liquefying semen, aiding sperm motility. In the bloodstream, PSA exists in two main forms: free PSA (not bound to proteins) and complexed PSA (bound to proteins). The ratio of these forms can provide valuable diagnostic information.

Smaller amounts of PSA also enter the bloodstream. Normal levels of PSA in the blood are usually very low. It has a molecular weight of approximately 34 kDa. Generally, PSA levels below 4 ng/mL are considered normal. However, normal ranges can vary based on age, race, and other factors.

Elevated levels of PSA can indicate various pathological processes in the prostate. Screening guidelines for PSA differ among organizations. Some recommend screening for men over 50 years old, while others suggest considering screening for men over 45 years old with additional risk factors, or even 40 years old for high-risk groups.

Measuring PSA levels helps assess the risk of prostate cancer, but elevated levels alone are not sufficient for diagnosis. Free PSA (fPSA) (not bound to other proteins) can help differentiate between benign and malignant prostate conditions. Low levels of free PSA can be a sign of cancer. PSA density is calculated as the ratio of PSA level in the blood to the prostate size measured by ultrasound. High density can indicate cancer. After surgical or radiation treatment for prostate cancer, PSA is monitored to track the success of the treatment. It is normal for PSA to drop to very low levels after successful treatment.

An increase in PSA levels after they have been low can indicate a recurrence of the disease. Elevated PSA levels can be caused by benign conditions such as benign prostatic hyperplasia (BPH) or prostatitis. PSA levels naturally increase with age. Additionally, some medications and medical procedures can affect PSA levels. Prostate-specific antigen (PSA) is a crucial tool in diagnosing and monitoring prostate cancer, but its use requires careful consideration.

Integrating PSA testing with other diagnostic methods and a personalized approach for each patient can help optimize treatment and improve patient quality of life.

Key words: prostate specific antigen, prostate cancer, orchiectomy

19. Literatura

1. Surasi DSS, Chapin B, Tang C, Ravizzini G, Bathala TK. Imaging and Management of Prostate Cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020 Apr;41(2):207-221. doi: 10.1053/j.sult.2020.02.001. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32446432.
2. Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016 Nov;46(6):484-490. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.002. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27825428.
3. Dedić M., Posavec, Gajnik, Davorin. PSA - prostata specifični antigen (PSA - prostate specific antigen). *Hrvatski Časopis za javno zdravstvo* Vol. 4, No. 16, 2008.
4. Križan Z. *Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke* Zagreb: Školska knjiga; 2008.

5. Fučkar Ž., Španjol J. et al. *Urologija I*. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
6. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R I A, Sajjad H, Skelton WP. Prostate Cancer. 2023 Nov 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29261872.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvu, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017.g., Bilten 42, Zagreb, 2020.
8. S. Altarac, J. Galić, Ž. Vidas, I. Savić, D. Štajcar, Z. Rajković, N. Arslani, L. Vučemilo, J. Bubnjar, D. Papeš. Etiologija raka prostate. *Acta Med Croatica*, 69 (2015) 459-465.
9. Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 20;21(4):1447. doi: 10.3390/ijms21041447. PMID: 32093338; PMCID: PMC7073095.
10. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 Feb;6(2):87-95. doi: 10.1038/ncpuro1290. PMID: 19198622.
11. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol*. 2004 Fall;6(4):171-9. PMID: 16985598; PMCID: PMC1472840.

12. Đorđević G, Štifter S, Štemberger C. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. *Medicina Fluminensis* 2017;53(3):252-263.
13. Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KAP, Speights VO, Hermans MR. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *Am J Clin Pathol*. 2021 Apr 26;155(5):711-717. doi: 10.1093/ajcp/aqaa130. PMID: 33079976.
14. Kršulin B., Džombeta T., Tomas D., Ulamec M. Određivanje gradusa adenokarcinoma prostate prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine. *Liječ Vjesn* 2017;139:72–75.
15. Knüchel R. Gleason Score 6 - Prostate Cancer or Benign Variant? *Oncol Res Treat*. 2015;38(12):629-32. doi: 10.1159/000441735. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26633167.
16. Braunhut BL, Punnen S, Kryvenko ON. Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin*. 2018 Dec;11(4):759-774. doi: 10.1016/j.path.2018.07.003. PMID: 30447840.
17. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012 Jan;60(1):87-117. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x. PMID: 22212080.
18. Dotan ZA, Ramon J. Staging of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2007;175:109-30. doi: 10.1007/978-3-540-40901-4_8. PMID: 17432557.

19. Odeh, S. (2020). Karcinom prostate: od etiologije do liječenja (Diplomski rad). Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet. Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:234999>
20. Warren KS, McFarlane JP. Is Routine Digital Rectal Examination Required for the Followup of Prostate Cancer? *Journal of Urology* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2024 Aug 16];178(1):115–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.010>
21. Soares SCM, de Camargo Cancela M, Migowski A, de Souza DLB. Digital rectal examination and its associated factors in the early detection of prostate cancer: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2019 Nov 27;19(1):1573. doi: 10.1186/s12889-019-7946-z. PMID: 31775710; PMCID: PMC6881979.
22. 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 Sep;54(3):581-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18423977.
23. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur*

Urol. 2021 Feb;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172724.

24. Janbaziroudsari H, Mirzaei A, Maleki N. Association of serum prostate-specific antigen levels with the results of the prostate needle biopsy. *Bull Cancer*. 2016 Sep;103(9):730-4. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.05.006. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27345449.
25. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Feb 13;17(1):31. doi: 10.1186/s12957-019-1573-0. PMID: 30760274; PMCID: PMC6375152.
26. Albertsen P. C. Prostate cancer screening and treatment: where have we come from and where are we going?. *BJU Int* 2020; 126: 218–224 doi:10.1111/bju.15153.
27. Ornstein DK, Pruthi RS. Prostate-specific antigen. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 Dec;1(7):1399-411. doi: 10.1517/14656566.1.7.1399. PMID: 11249473.
28. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):5-10. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x. Epub 2007 Aug 30. PMID: 17760888.
29. Imamović, M. (2019). Usporedba razine serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) i patohistološkog nalaza u biopstatima prostate (Diplomski rad). Zagreb:

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet. Preuzeto s
<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:815475>

30. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol*. 1994 Oct;102(4 Suppl 1):S31-7. PMID: 7524305.
31. Petrenko, V.A. Phage Display's Prospects for Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Viruses*. 2024, 16, 277. <https://doi.org/10.3390/v16020277>
32. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, David K, Gilad AE, Azik H. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020 Dec;80(16):1444-1449. doi: 10.1002/pros.24078. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970856.
33. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2012 Jul 1;5(4):162-168. doi: 10.1016/j.bjmsu.2011.08.006. PMID: 22712027; PMCID: PMC3375697.
34. David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. [Updated 2022 Nov 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>
35. Payne H, Cornford P. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011 Nov-

Dec;29(6):593-601. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.11.003. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060331.

36. Trewartha, D.; Carter, K. Advances in prostate cancer treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013, 12, 823–824.

37. Dunn, M.W.; Kazer, M.W. Prostate Cancer Overview. *Semin. Oncol. Nurs.* 2011, 27, 241–250.

38. Lima, Z.S.; Ghadamzadeh, M.; Arashloo, F.T.; Amjad, G.; Ebadi, M.R.; Younesi, L. Recent advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: Genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *J. Hematol. Oncol.* 2019, 12, 39.

39. Bergh, R.C.V.D.; Roemeling, S.; Roobol, M.J.; Aus, G.; Hugosson, J.; Rannikko, A.S.; Tammela, T.L.; Bangma, C.H.; Schröder, F.H. Outcomes of Men with Screen-Detected Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance Who Were Managed Expectantly. *Eur. Urol.* 2009, 55, 1–8.

40. Luzzago, S.; Suardi, N.; Dell'Oglio, P.; Cardone, G.; Gandaglia, G.; Esposito, A.; De Cobelli, F.; Cristel, G.; Kinzikeeva, E.; Freschi, M.; et al. Multiparametric MRI represents an added value but not a substitute of follow-up biopsies in patients on active surveillance for low-risk prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2017, 16, e1395–e1396.

41. Costello, A.J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat. Rev. Urol.* 2020, 17, 177–188.
42. Mellman, I.; Coukos, G.; Dranoff, G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011, 480, 480–489.
43. Mohan, R.; Schellhammer, P.F. Treatment options for localized prostate cancer. *Am. Fam. Physician* 2011, 84, 413–420.
44. Mouraviev, V.; Polascik, T.J. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *Curr. Opin. Urol.* 2006, 16, 152–156.
45. Philippou Y, Sjoberg H, Lamb AD, Camilleri P, Bryant RJ. Harnessing the potential of multimodal radiotherapy in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2020 Jun;17(6):321-338. doi: 10.1038/s41585-020-0310-3. Epub 2020 May 1. PMID: 32358562.
46. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:31-47. doi: 10.1007/978-3-319-99286-0_2. PMID: 30324346
47. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus.* 2015; 25(1): 45-50

48. 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 Apr;133(4):620-1. doi: 10.1016/s0022-5347(17)49115-4. PMID: 3981712.
49. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x. PMID: 19035858.
50. Wirth, M. P., Hakenberg, O. W., & Froehner, M. (2007). Antiandrogens in the Treatment of Prostate Cancer. *European Urology*, 51(2), 306–314. doi:10.1016/j.eururo.2006.08

20. Životopis

Ivan Đuzel rođen je 4.10.1998. u Zagrebu. Osnovnu školu Kustošija je završio u Zagrebu te se nakon toga upisao u V. gimnaziju također u Zagrebu. Po završetku srednje škole odlučuje se upisati studij medicine te se 2018. godine upisuje na istoimenu studij na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Aktivan je govornik engleskog te španjolskog jezika. U slobodno vrijeme se bavi sportom te vrijeme provodi u prirodi ili družeći se s bliskim ljudima.

