

# Hormonska terapija karcinoma prostate

---

**Pedišić, Mirta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:184:930643>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*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

Mirta Pedišić

HORMONSKA TERAPIJA KARCINOMA PROSTATE

Diplomski rad

U Rijeci, 2019.

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

Mirta Pedišić  
HORMONSKA TERAPIJA KARCINOMA PROSTATE  
Diplomski rad

U Rijeci, 2019.

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

Komentor rada: dr. sc. Kristian Krpina, dr. med.

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

1. doc. dr. sc. Romano Oguić, dr.med.

2. izv. prof. dr. sc. Josip Španjol, dr.med.

3. doc. prim. dr. sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži 39 stranica, 1 tablicu, 105 literaturnih navoda.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE.....	1
1.2. KARCINOM PROSTATE.....	2
1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
1.2.2. ETIOLOGIJA.....	3
1.2.3. PATOLOGIJA.....	5
1.2.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA.....	8
1.2.5. LIJEČENJE.....	11
2. SVRHA RADA.....	14
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	15
3.1. KIRURŠKA KASTRACIJA.....	15
3.2. MEDIKAMENTNA KASTRACIJA.....	16
3.2.1. LHRH AGONISTI.....	16
3.2.2. LHRH ANTAGONISTI.....	17
3.2.3. ABIRATERON ACETAT.....	17
3.2.4. ANTIANDROGENI.....	18
3.2.5. KETOKONAZOL.....	20
3.2.6. AMINOGLUTETIMID.....	20
3.2.7. ESTROGENI.....	21
3.3. NUSPOJAVE HORMONSKE TERAPIJE.....	21
4. RASPRAVA.....	25
5. ZAKLJUČCI.....	29
6. SAŽETAK.....	30
7. SUMMARY.....	31
8. LITERATURA.....	32
9. ŽIVOTOPIS.....	39

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

ACTH - adrenokortikotropin

ADT - androgen deprivation therapy (terapija androgene deprivacije)

ASAP - atypical small acinar proliferation (atipična proliferacija malih acinusa)

BRCA1 - breast cancer 1 gene (gen tumora dojke 1)

BRCA2 - breast cancer 2 gene (gen tumora dojke 2)

DRP - digitorektalni pregled

FSH - folikulostimulacijski hormon

GnRH - gonadotropin-releasing hormone (hormon koji oslobađa gonadotropine)

i. j. - internacionalna jedinica

LH - luteinizacijski hormon

LHRH - luteinizing hormone-releasing hormone (hormon koji oslobađa luteinizacijski hormon)

PIN - prostatična intraepitelna neoplazija

PSA - prostata specifični antigen

TRUZ - transrektalni ultrazvuk

# 1. UVOD

## 1.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE

Prostata, poznata i pod nazivom predstojna žlijezda, pribraja se unutarnjim muškim spolnim organima i dio je sadržaja male zdjelice u muškaraca. Egzokrina je žlijezda koja pripada muškom spolnom sustavu. Bazom je u odnosu s fundusom mokraćnog mjehura, vrhom s urogenitalnom dijafragmom, prednjom površinom u odnosu je sa simfizom stidne kosti preko vezivnih tračaka, stražnjom površinom gleda prema ampuli rekti od koje je odvojena septumom rectoprostaticumom, a lateralnim površinama je u kontaktu s puborektalnim dijelom mišića levatora ani. U vertikalnom smjeru kroz nju prolazi početni dio mokraćne cijevi, a na stražnjem dijelu baze u nju ulaze sjemenovodi koji se odatle u kosom smjeru pružaju prema dolje i naprijed te otvaraju u mokraćnu cijev zajedno s izvodnim kanalićima prostatičnih žlijezda. Prostata odraslog zdravog muškarca oblikom podsjeća na pitomi kesten, odgovara mu i dimenzijama koje u poprečnom smjeru iznose 3.5 cm, a u uzdužnom 2,5 cm. (1)

Većinskim udjelom (70%) izgrađuju je tubuloalveolarne žlijezde radijarno raspoređene oko prostatičnog dijela uretre, a manjim dijelom karakteristično vezivno tkivo koje sadrži mnogo glatkih mišićnih stanica te izgrađuje čahuru i stromu. Čahura prostate sadrži parne prostatične venske pleksuse, odakle krv primaju unutarnje ilijačne vene, te neurovaskularne snopove, kao sekundarni splet zdjeličnog pleksusa. Iz leđne moždine simpatička vlakna izlaze na razini L1-L2, a preganglijska parasimpaticička na razini S2-S4. Za arterijsku opskrbu zaduženi su ogranci donje vezikalne arterije i srednje rektalne arterije, dok se limfa odvodi u limfne čvorove uz zajedničku i unutarnju arteriju ilijaku, sakralne i obturatorne limfne čvorove.

Prostata je prema McNealu podijeljena na pet zona: prednju fibromuskularnu, periuretralnu, centralnu, prijelaznu te perifernu zonu. Možemo je također podijeliti i na reznjeve, a to su redom: prednji, stražnji, lijevi i desni lateralni te medijalni reznj. (2)

Glavna funkcija prostate proizvodnja je žitke mliječne tekućine koja alkaličnom reakcijom u ejakulatu neutralizira kiselost vaginalnog trakta i potpomaže pokretljivost i fertilitet spermija. Sekret prostate sadrži ione cinka i citrata, kalcij, fosfatne ione te snažne proteolitičke enzime, poput prostate specifičnog antigena i kisele fosfataze pomoću kojih se otapa sjemeni koagulum. (3,4)

## **1.2. KARCINOM PROSTATE**

### **1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Karcinom prostate u samom je vrhu najčešćih sijela karcinoma muške populacije srednje i starije životne dobi čime predstavlja problem od velike javnozdravstvene važnosti u Republici Hrvatskoj, ali i u drugim zemljama zapadne civilizacije. Prema podacima za 2012. godinu, zabilježeno je više od milijun novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma prostate u svijetu (1.094.916, 30.6/100.000) te 307.481 smrti od istoga (7.8/100.000). (5) S 18% udjela u incidenciji malignih oboljenja u muškaraca u Republici Hrvatskoj, a s 814 umrlih, karcinom prostate predstavlja drugi uzročnik mortaliteta od malignih oboljenja, odmah nakon karcinoma traheje, bronha i pluća, s najčešćom učestalošću u muškaraca dobi između 75 i 84 godine. Najveća incidencija zabilježena je u muškaraca dobi između 65 i 74 godine. Kod 44.1% radilo se o lokaliziranoj stadiju bolesti, a kod 36.5% novooboljelih stadij bolesti bio je nepoznat. (6) Usporedbom podataka GLOBOCAN-a iz 2012. godine Hrvatska se s dobno standardiziranom stopom incidencije od 46.2/100.000 svrstava među europske zemlje s umjerenom stopom incidencije (zauzima 24. mjesto od njih 40), ali podatci o mortalitetu (15.0/100.000) svrstavaju je na visoko osmo mjesto. (5)



### 1.2.2. ETIOLOGIJA

Etiologija karcinoma prostate zasada nije poznata, no određeni rizični čimbenici dovedeni su u korelaciju s njegovim nastankom, a dijele se na promjenjive i nepromjenjive. Od nepromjenjivih čimbenika rizika koji povećavaju vjerojatnost oboljenja navode se starija životna dob, etnička pripadnost te pozitivna obiteljska anamneza. Epidemiološka migracijska istraživanja ukazuju na potencijalnu važnost promjenjivih čimbenika rizika poput okolišnih čimbenika i čimbenika životnog stila.

Karcinom prostate smatra se karcinomom starije dobi na što upućuju nalazi biopsija pri čemu je kod gotovo 30% muškaraca u dobi od 50 do 60 godina dijagnosticiran karcinom prostate, kod 40-50% muškaraca u dobi između 60 i 70 godina, kod više od 65% muškaraca dobi između 70 i 80 godina, kod više od 80% muškaraca u njihovim 80-ima, te kod svih muškaraca starijih od 90 godina. (7) Temeljem navedenih podataka nameće se zaključak kako će više muškaraca umrijeti s karcinomom prostate, nego zbog njega. Zbog starenja stanovništva i produljenja očekivane životne dobi, karcinom prostate posebice dobiva na važnosti.

Karcinom prostate smatra se nasljednim ukoliko je utvrđen kod tri generacije ili tri rođaka prvog koljena, odnosno kod najmanje dva oboljela rođaka mlađih od 55 godina. Rođaci prvog koljena imaju dvostruko veći rizik razvoja bolesti u odnosu na muškarce negativne obiteljske anamneze. (8) Genetska je etiologija složena te se govori o poligenskom obliku nasljeđivanja. Delecijske mutacije BRCA1 i BRCA2-gena, pronađene u nasljednim oblicima karcinoma jajnika i dojke, povezuju se s povećanim rizikom karcinoma prostate, i to onoga agresivnijih kliničkih simptoma i kraćeg sveukupnog preživljenja. (9) HOXB13 je sljedeći važan gen čija se mutacija smatra odgovornom za veći individualni rizik od bolesti, i to do pet puta, a u muškaraca mlađih od 55 godina ili s pozitivnom obiteljskom anamnezom i do osam puta. (10)

Primjećena je znatno veća učestalost karcinoma prostate, kao i mortalitet, u muškaraca afroameričkog podrijetla, dok se kod Azijata uočava smanjeni rizik oboljenja i smrtnosti zbog karcinoma prostate. (11)

Utjecaj promjenjivih čimbenika, ponajviše prehrane, proučavan je u istraživanju koje je usporedilo japanske muškarce u Japanu s onima koji su doselili u Sjedinjene Američke Države. Kod doseljenih Japanaca uočen je porast karcinoma prostate, što je koreliralo s mlađom dobi u vrijeme migracije te duljim vremenskim periodom življenja u novom okruženju. (12) Multicentričnim istraživanjima prehrambenih čimbenika, karcinom prostate doveden je u vezu s povećanim unosom masti kod bijele rase, Afroamerikanaca i Azijskih Amerikanaca. (13) Dokazan je i utjecaj unosa omega-6 polizasićenih masnih kiselina, prisutnih u crvenom mesu, na poticanje rasta tumorskog tkiva. (14) S druge strane, kuhana i prerađena rajčica, kao i proizvodi od rajčice (bogat likopenom),  $\beta$ -karoten, selen, vitamini E i D, omega-3 nezasićene masne kiseline, i ostali antioksidansi pokazali su protektivni utjecaj na razvoj karcinoma prostate. (15) Povećani indeks tjelesne mase ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ) doveden je u vezu s povećanim stopama smrtnosti od karcinoma prostate, te je primjećeno 34% više oboljelih među pretilima nego među muškaracima normalnog indeksa tjelesne mase.

Kronična upala koja dovodi do stanične hiperproliferacije, a kojom se zamjenjuje oštećeno tkivo, doprinosi razvoju karcinoma prostate. Smatra se da direktnim oštećenjem stanica inducira karcinogenezu te stvara okoliš bogat citokinima i faktorima rasta koji su odgovorni za angiogenezu, replikaciju stanica te reparaciju. To potvrđuju i česti nalazi upalnih infiltrata, nazvanih proliferativnom inflamatornom atrofijom, u patohistološkim preparatima karcinoma prostate. (16)

### 1.2.3. PATOLOGIJA

Prekursorima karcinoma prostate smatraju se prostatička intraepitelna neoplazija (PIN) te atipična proliferacija malih acinusa (ASAP, eng. atypical small acinar proliferation). PIN je rezultat abnormalne proliferacije atipičnih epitelnih stanica prostate, bez stromalne invazije pri čemu se zadržava sloj bazalnih stanica. Ne luči PSA, a predstavlja preinvazivni stadij prostatičnog acinusnog adenokarcinoma. Obzirom na veličine jezgara razlikujemo PIN niskog i PIN visokog stupnja. Prediktivna vrijednost razvoja karcinoma visoka je ukoliko se radi o PIN-u visokog stupnja, ako je nalaz multifokalan te ako je prisutan u višestrukim biopsijama (>4). ASAP podrazumijeva nalaz malih žarišta atipičnih prostatičnih acinusa u bioptatu koji su suspekti na karcinom, ali se nalaze ispod dijagnostičkog praga. U 60% ponovljenih biopsija nađe se karcinom. (17)

Većina karcinoma prostate su adenokarcinomi (>95%), a razlikujemo mnogo češći acinusni tip te duktalni, s oblicima od onih sličnih benignim prostatičnim žlijezda do slabo diferenciranih tumora bez sličnosti s tkivom prostate. Karcinom prostate je histološki moguće klasificirati u skupinu koju čine morfološki oblici acinarnog adenokarcinoma te u skupinu karcinoma histološke slike atipične za prostatu. U prvu skupinu ulaze atrofični oblik, pseudohiperplastični, mikrocistični, mucinozni, pleomorfni velikostanični, sarkomatoidni, *signe ring-like* te *foamy-gland* oblik. Atipičnim oblicima pripadaju rijetki oblici karcinoma, a čine ih duktalni, mucinozni, karcinom malih stanica, karcinom prijelaznih stanica te skvamozni karcinom. Makroskopski se najčešće radi o tvrdim tvorbama žućkasto-bijele boje i nepravilne površine.

Oko 75% adenokarcinoma se nalazi u perifernim dijelovima prostate, a najmanji broj karcinoma pronađe se centralnoj zoni gdje ga nije moguće palpirati. U čak 85% slučajeva karcinom prostate je multifokalan. Karcinomi smješteni periferno često se lokalno šire kroz kapsulu u okolna tkiva perineuralnom invazijom. (18) Zahvaćanje sjemenih mjehurića

predstavlja najznačajniji čimbenik rizika za nalaz udaljenih metastaza. (19) Kao predilekcijska mjesta metastaziranja karcinoma prostate izdvajaju se kosti, pluća, jetra i mozak. (20)

Za stupnjevanje adenokarcinoma prostate koristi se ljestvica po Gleasonu, razvijena 1966. u Minneapolisu, od strane patologa dr. Donalda Gleasona. Prema mikroskopskom nalazu, adenokarcinom se vrednuje ocjenom od 1 do 5, ovisno o stupnju diferencijacije, pri čemu je ocjena 5 dodijeljena najslabije diferenciranom uzorku. S obzirom na to da je karcinom prostate uglavnom multifokalan i heterogen oblik karcinoma, koriste se ocjene dvaju najzastupljenijih uzoraka, čijim se zbrojem dobiva rezultat od 2 do 10. Gleasonov stupanj diferencijacije  $\leq 6$  kategorizira karcinom kao dobro diferenciran, 7 kao umjereno diferenciran, a  $\geq 8$  kao slabo diferenciran. U slučaju da je u preparatu prisutan i manji uzorak ocjene 5, patolog ga treba spomenuti kao treću ocjenu zbog lošije prognoze koju takav nalaz donosi. U 75% karcinoma Gleasonov zbroj iznosi 5-7. Važnost Gleasonovog zbroja je u tome što dobro korelira s prognozom te predstavlja najvažniji prognostički čimbenik. Karcinomi čiji je Gleasonov zbroj isti imaju lošiju prognozu, ako je zastupljeniji uzorak lošije diferencijacije (npr.  $4+3=7$  je lošiji nalaz nego  $3+4=7$ ). Prepoznato je da karcinom prostate povdrgnut androgenoj ablaciji pokazuje promjene slične onima Gleasonovog zbroja 8-10. (3, 21)

Prije početka liječenja potrebno je klinički klasificirati karcinom prostate pri čemu se koristi TNM klasifikacija, a koja se temelji na digitorektalnom pregledu te slikovnim metodama. Uključuje procjenu proširenosti primarnog tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) te prisutnosti ili odsutnosti udaljenih metastaza (M) (tablica 1). Eventualna postoperativna procjena koja se donese na temelju mikroskopske analize tkiva naziva se “patohistološkom” pTNM klasifikacijom karcinoma prostate. (22)

**Tablica 1.** TNM klasifikacije prostate (Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, 2013.)

	STADIJ	KARAKTERISTIKE
Klinički primarni tumor (cT)	TX	Primarni tumor nije moguće dokazati
	T0	Nema dokaza za primarni tumor
	T1	Klinički nedetektibilan tumor
	T1a	Uzgređan nalaz, tumor u $\leq 5\%$ reseciranog tkiva
	T1b	Uzgređan nalaz, tumor u $> 5\%$ reseciranog tkiva
	T1c	Tumor utvrđen biopsijom (povišen PSA)
	T2	Tumor se palpira unutar prostate
	T2a	Tumor zahvaća polovicu jednog lobusa ili manje
	T2b	Tumor zahvaća više od polovice jednog lobusa, ali ne oba
	T2c	Tumor zahvaća oba lobusa
	T3	Proširenost izvan kapsule
	T3a	Proširenost izvan kapsule, jednostrano ili obostrano s mikroskopskim širenjem na vrat mokraćnog mjehura
	T3b	Zahvaćeni sjemeni mjehurići
T4	Tumor je fiksiran ili infiltrira okolne organe, osim sjemenih mjehurića; vanjski sfinkter, rektum, levator, zid zdjelice	
Patološki primarni tumor (pT)	pT2	Lokaliziran unutar prostate
	pT2a	Jednostrano
	pT2b	Obostrano
	pT3	Ekstraprostatično širenje
	pT3a	Ekstraprostatično širenje/mikroskopska invazija mokraćnog mjehura
	pT3b	Invazija sjemenih mjehurića
pT4	Invazija rektuma ili mokraćnog mjehura	
Regionalne metastaze u limfne čvorove	NX	Regionalne limfne čvorove nije moguće procijeniti
	N0	Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
	N1	Metastaza/e u regionalni/e limfni/e čvor/ove
Udaljene metastaze	MX	Udaljene metastaze nije moguće procijeniti
	M0	Nema udaljenih metastaza
	M1	Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
	M1b	Metastaze u kosti
	M1c	Metastaze u ostala sijela

#### 1.2.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Karcinom prostate kod starije populacije sporoprogredirajuća je bolest koja se uglavnom otkrije oportunističkim probirom kod asimptomatskih muškaraca. Kod mlađih muškaraca vjerojatnija je agresivnija progresija karcinoma. Manji broj pacijenata obično se žali na iritativnoopstruktivne smetnje mokrenja slične onima kod benigne hiperplazije prostate te hematuriju, a koje su nerijetko karakteristične za stariju životnu dob. U lokalno uznapredovalom karcinomu, osim spomenutih simptoma, mogu se javiti i simptomi bubrežnog zatajivanja i anurije uslijed opstrukcije uretera, te rjeđe maligni prijelazni i opstrukcija rektuma. I metastatska bolest također može biti asimptomatska, a tada ju nazivamo okultnom. Dio pacijenata javlja se sa simptomima koje se pripisuju udaljenim metastazama, a podrazumijevaju križobolju, patološke prijelome kralježaka i kostiju ekstermiteta, otok nogu uslijed limfne opstrukcije, sindrom anoreksije, gubitak tjelesne težine te neurološke simptome i znakove na nogama zbog kompresije leđne moždine metastazama u kralješcima. (3)

U dijagnostici karcinoma prostate koriste se digitorektalni pregled (DRP), nalaz serumskog prostatičnog specifičnog antigena (PSA), transrektalni ultrazvuk (TRUZ) te biopsija vođena transuretralnim ultrazvukom.

Obzirom na to da se neposredno uz prednju površinu rektuma u muškaraca nalazi prostata, DRP čini uporište pregleda prostate, a uz to predstavlja jednostavan i jeftin pregled čija specifičnost, kao i osjetljivost, ovisi o stupnju bolesti. Karcinom prostate većinom se nalazi u perifernoj zoni prostate što ga čini dostupnim palpaciji. Karcinomi koji se nalaze u prijelaznoj i centralnoj zoni ne mogu se dijagnosticirati ovom metodom. DRP-om dobivamo informacije o veličini prostate, simetriji, konzistenciji, površini i prisustvu čvorića, pa tako u uznapredovaloj bolesti nalazimo tvrdu i kvrgavu fiksiranu prostatu. Suspektan palpacijski nalaz pobuđuje sumnju na karcinom prostate, što je apsolutna indikacija za određivanje PSA u serumu te biopsiju prostate. Sam DRP može otkriti tek 18% karcinoma prostate, no suspektan

nalaz udružen s povišenim vrijednostima PSA (>3 ng/ml) daje pozitivnu prediktivnu vrijednost od otprilike 50%. (23)

U kliničku praksu je nakon odobrenja Američke organizacije za hranu i lijekove 1986. godine uveden probir na prostatni specifični antigen (PSA) iz krvi (seruma) čije vrijednosti mogu narasti i 5 do 10 godine prije pojave simptoma. Njegova sve šira upotreba od sredine 1990-ih smatra se odgovornom za porast ukupne incidencije karcinoma prostate, ali i smanjenje incidencije metastatski proširene bolesti. (24) PSA građom je glikoprotein kojega proizvode kolumnarne acinusne i duktalne epitelne stanice prostate. Pripada skupini humanih kalikreina, a uloga mu je likvefakcija ejakulata, što pomaže fertilizaciji. Iako je prihvaćen kao tumorski marker, PSA je specifičan za prostatu, a ne za karcinom te je moguć nalaz viših vrijednosti kod prostatitisa i benigne hiperplazije prostate te nakon masaže prostate, kateterizacije, endoskopskog zahvata ili spolnog odnosa. Nalazi se i u benignim i malignim stanicama, iako ekspresija u malignim stanicama može biti smanjena ili čak izostati u slabo diferenciranim tumorima. Uslijed poremećaja arhitektonike stanica prostate te bazalnih stanica, više PSA odlazi u cirkulaciju, a čini se da PSA proizveden u malignim stanicama izbjegava proteolitičku razgradnju. Normalnim vrijednostima serumskog PSA smatraju se one ispod 4.0 ng/mL, iako postoje varijacije obzirom na dob. U nejasnim slučajevima omjer slobodnog i ukupnog PSA predstavlja korisno dijagnostičko sredstvo. Ukoliko je udio slobodnog PSA veći od 25% vjerojatnost karcinoma je 8%, dok se za udio manji od 10% rizik penje na 56%. (25) Kao neovisan parameter, bolji je pokazatelj u dijagnostici karcinoma prostate u odnosu na DRP i TRUZ. Prema smjernicama Euroske udruge urologa, testiranje na PSA preporučljivo je ponuditi muškarcima s očekivanim trajanjem života od 10 do 15 godina, pritom ih informirajući o rizicima i koristima testiranja. Preporuka je početka testiranja nakon 50. godine života, odnosno nakon 45. ukoliko je obiteljska anamneza na karcinom prostate pozitivna. (26)

Transrektalni ultrazvuk postao je glavno uporište za mnoge slikovno vođene intervencije na prostati, uključujući biopsiju prostate, brahiterapiju, krioterapiju i ultrazvuk visokog inteziteta. Klasična anatomska podjela prostate na zone ovom metodom nije moguća, no uglavnom je ipak moguće razlikovati perifernu od tranzicijske zone, zbog čega se biopsije mogu pouzdano usmjeriti prema perifernoj zoni u kojoj je vjerojatnost pronalaska karcinoma veća. Hipoehogena područja viđena na TRUZ-u sugestivna su za adenokarcinom prostate te bi trebala biti uključena u uzorak za biopsiju. Ipak, do 39% karcinoma je izoehogeno s okolnim tkivom te nije vidljivo na rutinskom TRUZ-u. (27) TRUZ omogućava i mjerenje volumena prostate, što je našlo svoju primjenu u brahiterapiji. (28) Veže se uz visok broj lažno pozitivnih nalaza zbog čega se nije pokazao praktičnim za probir na karcinom prostate. (29)

Transrektalni ultrazvuk kao izolirana metoda, kao ni magnetska rezonancija, ne mogu dijagnosticirati karcinom prostate bez tkivne biopsije koja predstavlja zlatni standard dijagnostike karcinoma prostate. Indikacije za biopsiju prostate uključuju suspektan nalaz DRP-a sa ili bez povišenih vrijednosti PSA, nalazi multifokalnog PIN-a ili ASAP-a nađeni u prethodnim biopstatima, porast PSA ili suspektan DRP uz prethodne normalne biopstate, biopstatom nađen lokaliziran karcinom prostate niskog rizika te aktivno praćenje niskorizičnog karcinoma prostate. (21) Sistematična procedura za biopsiju trebala bi uključiti najmanje 10 uzoraka, a ovisno o izračunatom volumenu prostate. (30) Uzorke bi trebalo uzimati po shemi “što lateralnije” jer se na ovaj način otkriva više karcinoma nego ciljanim biospijama sumnjivih lezija. Smatra se da će u budućnosti TRUZ i sistematična biospija biti zamijenjene biospijom vođenom magnetskom rezonancijom. (31)



### 1.2.5. LIJEČENJE

Nakon postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, slijedi odluka o prikladnom obliku liječenja, koje može biti kurativno ili palijativno. Pristup svakom bolesniku treba biti individualiziran. Odluku o vrsti liječenja donosi multidisciplinarni tim kojega čine urolog, onkolog i radiolog, te se donosi nakon što je pacijent upoznat s prednostima te komplikacijama i nuspojavama liječenja. Koja vrsta liječenja će se provesti određeno je prvenstveno stupnjem diferencijacije stanica prostate, stupnjem proširenosti bolesti i kliničkom slikom. Kao važan podatak u odluci o vrsti liječenja nameću se i dob oboljeloga, kao i procjena očekivanog preživljenja, a koja se donosi na temelju ograničenosti bolesti, rizika širenja u regionalne limfne čvorove, brzini širenja te, nakon radikalnog liječenja, potrebi adjuvantne radioterapije. Preživljenje se smatra kraćim ako se ne očekuje da će pacijent preživjeti narednih 10 godina. Vrlo je korisna i klasifikacija pacijenata, koja se temelji na vrijednostima PSA, Gleasonovom zbroju te stadiju određenim DRP-om. Spomenuta klasifikacija dijeli pacijente na niskorizične (PSA <10 ng/mL, Gleasonov zbroj <6, stadij T1-T2a), srednjerizične (PSA između 10 i 20 ng/mL, Gleasonov zbroj 7, stadij T2b-T2c) i visokorizične (PSA > 20 ng/mL, Gleasonov zbroj ≥8, stadij T3-T4).

Terapijske mogućnosti liječenja lokaliziranog karcinoma uključuju radikalnu prostatektomiju, radikalno zračenje te aktivno praćenje, dok se kod metastatski proširene bolesti naglasak stavlja na olakšanje simptoma i usporenje progresije bolesti. Svaki od oblika liječenja zahtjeva praćenje bolesnika, pri čemu se naglasak stavlja na kontrolu vrijednosti PSA. U slučaju porasta njegovih vrijednosti nakon radikalnog tretmana, riječ je o recidivu ili udaljenoj metastazi što zahtjeva daljnje liječenje.

Aktivnim praćenjem prate se niskorizični pacijenti koji vjerojatno neće ni trebati liječenje, s namjerom liječenja ukoliko dođe do progresije bolesti, a s ciljem prevencije pretjeranog liječenja. Uključena je kontrola PSA svaka tri mjeseca, DRP svakih šest mjeseci,

ponavljanje biopsije nakon prve i četvrte godine te praćenje simptoma. Razlikuje se od opreznog čekanja koje podrazumijeva praćenje asimptomatskih pacijenata bez udaljenih metastaza te očekivanog kraćeg preživljenja, a bez kontrolne dijagnostičke obrade i kod kojih će se primjeniti palijativna terapija ukoliko dođe do pojave simptoma.

Radikalna prostatektomija označava kirurško odstranjenje tkiva prostate sa sjemenim mjehurićima uz moguću regionalnu zdjeličnu limfadenektomiju. Izvodi se perinealnim ili retropubičnim pristupom, a uz klasični način, mogući su i laparoskopski te asistencijom robota. Preporučuje se za bolesnike kod kojih se očekuje dulje preživljenje, s dobro i umjereno diferenciranim karcinomom prostate ograničenim na prostatu. Konkretnije, za stadij T1a uz visok stupanj bolesti, stadij T1b, T2 i T1c, te kod nekih bolesnika u stadiju T3 pod uvjetom da je Gleasonov zbroj manji od 8, širenje tumora van kapsule ograničeno te PSA ispod 20 ng/mL. U visokorizičnih pacijenata s lokalno ograničenom bolešću, Gleasonovim zbrojem većim od 8, te vrijednostima PSA iznad 20 ng/mL, radikalna prostatektomija može biti jedan od koraka multimodalnog oblika liječenja. Kao moguće nuspojave radikalne prostatektomije zabilježene su inkontinencija urina i stolice, erektilna disfunkcija, striktura uretre, impotencija. (32)

Radikalno zračenje se kao prvi izbor odabire u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate, a prevelikog rizika za operaciju uslijed komorbiditeta ili lošeg općeg stanja te kraćeg očekivanog preživljenja, te u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate (T3-4, N0-1, M0). Zračenje može biti ciljano usmjereno na lokalizirani karcinom prostate ili adjuvantno po radikalnoj prostatektomiji te palijativno kod metastatski proširene bolesti. Izvor zračenja može biti izvan tijela ili unutar same prostate, kada govorimo o brahiterapiji. Moguće komplikacije radioterapije su radijacijski cistitis, radijacijski proktitis, edemi nogu, postiradijacijske promjene kože, erektilna disfunkcija te rjeđe inkontinencija urina. (33)

Kod bolesnika starije dobi i očekivanog kraćeg preživljenja te kod pacijenata s visokim vrijednostima PSA i proširenim oblikom karcinoma prostate, a zbog opasnosti komplikacija radikalnog liječenja, odabire se palijativna terapija usmjerena na poboljšanje kvalitete života te usporavanje progresije bolesti. Palijativna terapija podrazumijeva hormonsku terapiju deprivacijom androgena testosterona i dihidrotestosterona, njegovog aktivnog oblika. Snižavanjem koncentracije testosterona zaustavlja se rast karcinoma te sprječava razvoj komplikacija i širenja metastaza. Terapija androgene deprivacije može se postići kirurškom ili medikamentnom kastracijom, čime se sprječava sekrecija androgena iz testisa, blokira aktivnost androgena na razini receptora u prostati ili njihovom kombinacijom. Kirurška kastracija podrazumijeva bilateralnu orhidektomiju, odnosno uklanjanje testisa u kojima se proizvodi glavina androgena. Medikamentoza kastracija postiže se primjenom LHRH antagonista i agonista, antiandrogena, inhibitora sinteze androgena te rjeđe estrogenima. (34)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je predstaviti različite oblike hormonskog liječenja karcinoma prostate. Kako se značajan postotak karcinoma prostate otkriva kad je bolest već lokalno uznapredovala ili su već prisutne udaljenije metastaze, s hormonskim liječenjem kao glavnim oblikom liječenja takvih pacijenata, nameće se važnost poznavanja mogućnosti hormonskog liječenja.

### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

Odgovor karcinoma prostate na hormonsku terapiju, konkretnije na terapiju androgene deprivacije (ADT), predstavlja jedan od najučinkovitijih principa sistemske terapije primjećene kod solidnih tumora. Poznato je još od davne 1840. da epitel prostate podliježe atrofiji nakon kastracije. (35) Sto godina kasnije nobelovac Charles B. Huggins postavlja temelje hormonalne terapije, dokazavši njegovu ovisnost o androgenu, kada primjenom estrogena dovodi do smanjenja razine cirkulirajućeg testosterona te značajne remisije tumora. Nažalost, ubrzo se otkriva da je učinak takve terapije kratkotrajan. Relativan neuspjeh primjenjene terapije potaknuo je daljna istraživanja, razvoj i primjenu novih skupina lijekova, njihovu međusobnu kombinaciju te kombinaciju s ostalim oblicima liječenja. (36)

#### **3.1. KIRURŠKA KASTRACIJA**

Kirurška kastracija podrazumijeva bilateralnu orhidektomiju kojom se uklanjaju testisi, najznačajniji izvor androgena u tijelu. Riječ je o ireverzibilnoj i relativno jeftinoj metodi androgene deprivacije. Sam postupak se većinom izvodi u lokalnoj anesteziji, no moguće ga je izvesti i uz primjenu lokalnog anestetika preko bilateralnih ingvinalnih blokova i infiltracije kože skrotuma. Poprečnom incizijom skrotuma pristupa se testisu, tunica albuginea se incidira, seminiformni tubuli se uklanjaju, nakon čega se kapsula zatvara. Isti postupak izvrši se i na drugoj strani. Postoperativne komplikacije uključuju hematom i infekciju skrotuma. (3, 28) Bilateralna orhidektomija dovodi do brzog pada razine cirkulirajućeg testosterona na manje od 50 ng/dL, što se smatra kastracijskim vrijednostima. Unutar 24 sata od kirurške kastracije, razine testosteroone smanjuju se i za više od 90%. (37) Proveden je niz kliničkih istraživanja kojima je dokazana klinička učinkovitost kirurške kastracije u smanjenju bola i poboljšanju općeg fizičkog statusa kod muškaraca s uznapredovalom bolešću. (38, 39, 40)

## 3.2. MEDIKAMENTNA KASTRACIJA

### 3.2.1. LHRH AGONISTI

Dugodjelujući LHRH agonisti trenutno su glavni oblik terapije deprivacije androgena. Poznati su i kao LHRH analozi te GnRH agonisti. Razvijeni su 1980-ih, nudeći pacijentima alternativnu mogućnost liječenja umjesto bilateralne orhiektomije, a uz jednaku kliničku djelotvornost. Unatoč višoj cijeni u odnosu na orhidektomiju i potrebi češćih odlazaka liječniku, velik broj muškaraca odlučuje se za ovu opciju, upravo zbog potencijalnog psihološkog učinka "praznog skrotuma" kao posljedici kirurške kastracije. Sintetski su analozi LHRH koji se primjenjuju se u obliku depo-pripravaka na bazi jednog, dva, tri, šest ili dvanaest mjeseci. (41) Prvom injekcijom se potiče tranzitorni porast vrijednosti LH i FSH što dovodi do naglog porasta koncentracije testosterona, a do koje dolazi između tri i sedam dana od primjene. Kao posljedica moguća je pojava poznata kao tumorsko rasplamsavanje. U dijela pacijenata može doći do vrlo ozbiljnih kliničkih simptoma, poput bola u kostima, akutne opstrukcije mokraćnog mjehura, opstruktivnog zatajenja bubrega, paraplegije zbog kompresije leđne moždine i kardiovaskularne smrti zbog hiperkoagulabilnog stanja. (42) Kako bi se vjerojatnost nastupa ovih nuspojava smanjila, preporuka je tjedan dana ranije i dva tjedna nakon prve doze LHRH agonista primijeniti antiandrogenu terapiju koja se temelji na primjeni lijekova koji se kompeticijski s testosteronom i dihidrotestosteronom vežu na androgene receptore. (43) Kronična izloženost LHRL agonistima rezultira desenzitacijom LHRH receptora u prednjem režnju hipofize, što suprimira lučenje LH i FSH i naposljetku sintezu testosterona u testisima. Kastracijske koncentracije se obično postižu unutar dva do četiri tjedna, no kod 10-15% bolesnika nikada ne dosegnu tu razinu. Predstavnici LHRH agonista su goserelin, leuprorelin i triptorelin. (44)

### **3.2.2. LHRH ANTAGONISTI**

Terapija LHRH antagonistima terapija je novijeg datuma u hormonalnom pristupu karcinomu prostate, a njome se izbjegava fenomen rasplamsavanja tumora te ne zahtjeva konkomitantnu primjenu antiandrogena, što se smatra glavnom terapijskom prednošću ovih lijekova. Dolazi do gotovo trenutnog vezanja LHRH antagonista za LHRH receptore što dovodi do naglog pada koncentracija LH, FSH i testosterona na kastracijsku razinu. Već u prvih 24 sata koncentracije LH padaju za 84%, a većina pacijenata kastracijske razine postiže za tri dana. (45) Trenutno je u Europi odobren samo degareliks, a primjenjuje se u obliku mjesečne subkutane injekcije pri čemu je prva doza 240 mg, a nastavlja se s 80 mg mjesečno. U jednoj studiji je uočena povezanost terapije LHRH antagonistima s povećanim rizikom razvitka dijabetesa, koronarne srčane bolesti i infarkta miokarda. (46) U usporedbi s LHRH agonistima, LHRH antagonisti smanjili su učestalost kardiovaskularnih događaja u muškaraca s poznatom kardiovaskularnom bolešću unutar prve godine za 50%. (47) Dosadašnjim istraživanjima nisu pronađene značajne razlike između LHRH agonista i antagonista te se superiornost LHRH antagonista još treba dokazati. (48)

### **3.2.3. ABIRATERON ACETAT**

Abirateron acetat je potentan, selektivan i ireverzibilan inhibitor citokroma P17, ključnog enzima u biosintezi androgena. (49) Konkretnije, inhibira 17alfa-hidroksilazu zbog čega dolazi do pojačane sintezom aldosterona i njegovih prekursora i supresije kortizola kompenzatornim porastom ACTH. Također inhibira i C17,20-liazu što rezultira supresijom testosterona na koncentraciju manju od 1 ng/mL. (50) Iako se generalno dobro podnosi, nužna je istovremena primjena prednizona/prednizolona kako bi se smanjenjem viška kortizola i mineralokortikoida potisnuo porast ACTH i spriječili simptomi jatrogenog hiperaldosteronizma poput hipokalijemije, hipertenzije i srčanog zatajenja. U muškaraca s

metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate abirateron acetat je u kombinaciji s prednizonom pokazao značajno poboljšanje sveukupnog preživljenja, a primjenjen po kemoterapiji docetakselom, kao i prije kemoterapije. Kako ne zaustavlja sintezu testosterona u testisima, kod muškaraca koji nisu bili podvrgnuti orhidektomiji u terapiju se dodaje i LHRH agonist ili antagonist. (51)

#### **3.2.4. ANTIANDROGENI**

Antiandrogeni su oralno bioraspoloživi blokatori androgenih receptora za koje se kompeticijski vežu, zahvaljujući strukturi koja nalikuje samim androgenima, i na taj način sprječavaju djelovanje gena koji su pod utjecajem androgena. Obzirom na kemijsku strukturu dijelimo ih na nesteroidne (prave) i steroidne.

Nesteroidni antiandrogeni blokiraju vezanje testosterona na androgeni receptor kompetitivno se vežući na receptore prostate i hipotalamusa. Centralnom blokadom testosterona, nesteroidni antiandrogeni uzrok su porasta razina LH i testosterona u muškaraca liječenih nesteroidnim antiandrogenom i do 1,5 puta u odnosu na muškarce neliječene hormonskom terapijom. (52) Najčešće su primjenjivani oblik ADT-a. Glavne nuspojave su ginekomastija, dijareja, mučnina i umor. Hepatalna toksičnost, razmjera od reverzibilnog hepatitisa do fulminantnog jetrenog zatajenja, povezuje se sa svim nesteroidnim antiandrogenima i zahtjeva periodično praćenje testova jetrene funkcije. Predstavnici ove skupine su flutamid, bikalutamid, nilutamid i enzalutamid. (53)

Flutamid je bio prvi “pravi” antiandrogen koji se pokazao djelotvornim u terapiji karcinoma prostate. (54) Bikalutamid je najpotentniji od antiandrogena prve generacije, i najbolje podnošljiv. (55) Pri dozi od 150 mg na dan pokazuje podjednaku učinkovitost onoj kirurške ili medikamentozne kastracije kod muškaraca s metastatskom ili lokalno uznapredovalom bolešću, a također je uočen i značajan utjecaj na kvalitetu života i libido te



fizičku sposobnost. Njegovom primjenom uočena je velika učestalost ginekomastije (66,2%) i mastodinije. (56) Enzalutamid je noviji antiandrogen, većeg afiniteta za androgeni receptor. Za razliku od ostalih antiandrogena koji djeluju vezanjem na receptor, enzalutamid blokira nuklearnu translokaciju androgenog receptora i vezanje DNA čime suprimira svaku moguću agonističku aktivnost. (57) Kod metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma gdje kemoterapija docetakselom nije uspjela, uočeno je značajno poboljšanje sveukupnog preživljenja primjenom enzalutamida. (58) Ali i kod muškaraca koji nisu primili kemoterapiju je uočeno isto. Kao najčešće nuspojave javljaju se umor, proljev i “valovi vrućine”, te rjeđe konvulzije (<1% pacijenata). (59)

Nesteroidni antiandrogeni se koriste u monoterapiji, u kombinaciji s LHRH agonistima za prevenciju simptoma tumorskog rasplamsavanja te u kompletnoj androgenoj blokadi. Učinak se postiže relativno brzo, no trajanje terapije obično traje između 18 i 36 mjeseci. (60) Kada se to dogodi, govorimo o razvoju karcinoma rezistentog na kastraciju te u dijela pacijenata tada uvodimo kemoterapiju. Ukoliko pacijent dobro odgovori na kemoterapiju, očekivano je produljenje života do dvije godine. (61)

Ciproteron acetat predstavnik je steroidnih antiandrogena. Osim periferne inhibicije vezanja androgena uzrokuje i centralnu inhibiciju u hipofizi te negativnom povratnom spregom dovodi do brzog pada razine testosterona i do 70-80%. Sintetički je derivat hidroksiprogesterona. (62) Iako mu je vrijeme poluživota relativno dugo (31-41 sat), primjenjuje se oralno u preporučenoj dozi od 100 mg dva do tri puta dnevno. Teške kardiovaskularne komplikacije javljaju se u 10% pacijenata, ginekomastija u 20%, a uočeni su i rijetki slučajevi fulminantne hepatotoksičnosti. (63) Pri dozi 50-100 mg se može koristiti za prevenciju valova vrućine. Zbog ozbiljnosti nuspojava sve je manje u upotrebi. (64)

### **3.2.5. KETOKONAZOL**

Ketokonazol je oralno dostupan širokospektralni antimikotik koji interferira s citokromom P450 i blokira konverziju lanosterola u kolesterol te pretvorbu steroida C21 u C19. Nakon uočavanja razvoja ginekomastije kod pacijenata koji su bili liječeni ketokonazolom, provedena su istraživanja koja su potvrdila deprivirajući učinak ketokonazola na sintezu adrenalnih steroida kao i na sintezu testosterona u Leydigeovim stanicama. Kastracijske koncentracije testosterona postižu se već unutar 4 sata od primjene, no učinak je trenutno reverzibilan zbog čega je nužno kontinuirano doziranje (400 mg svakih 8 sati). Pokazalo se da je lijek dobro podnošljiv i djelotvoran te od koristi kao palijativna terapija za pacijente kod kojih terapija prve linije nije dovela do poboljšanja. (65) U muškaraca nepodvrgnutih kirurškoj ili medikamentoznoj terapiji razine testosterona kontinuiranom primjenom počinju rasti i dostižu nisko-normalne razine unutar 5 mjeseci, zbog čega se primjenjuje kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju, često kao prvi ili drugi lijek u tzv. sekundarnoj hormonalnoj manipulaciji. (66) Od nuspojava se javljaju letargija, slabost, jetrena disfunkcija, smetnje vida i mučnina. Zbog adrenalne supresije, koristi se s hidrokortizonom. (67)

### **3.2.6. AMINOGLUTETIMID**

Aminoglutetimid blokira pretvorbu kolesterola u pregnenolon, jedan od prvih koraka u steroidogenezi, a čime se također blokira i sinteza aldosterone i kortizola. (68) Predstavlja medikamentnu adrenalektomiju zbog čega je potrebna nadomjesna terapija kortizonom i fludrokortizonom. Kao nuspojave javljaju se anoreksija, mučnina, kožni osip, letargija, vertigo, hipotiroidizam i nistagmus. U jednoj studiji terapija aminoglutetimidom u kombinaciji s hidrokortizon acetatom dovela je do pada vrijednosti PSA većeg od 50% u 37% pacijenata, s medijanom odgovora od 9 mjeseci. (69)

### **3.2.7. ESTROGENI**

Terapija estrogenima oblik je terapije deprivacije testosterona koji se smatra podjednako učinkovitim kao i orhiektomija ili terapija agonistima LHRH za postizanje kastracijskih koncentracija testosterona. Njome se također izbjegavaju nuspojave koje se vežu za druge oblike hormonske terapije, poput gubitka koštane mase i valova vrućine. No zbog pripisanih ozbiljnih štetnih učinaka, posebice tromboembolijskih događaja, čak i pri nižim dozama, ovi lijekovi ne razmatraju se kao terapija prvog izbora. Predstavnik ove skupine je dietilstilbestrol. (70)

### **3.3. NUSPOJAVE HORMONSKE TERAPIJE**

Terapija androgene deprivacije dovodi do mnogobrojnih poznatih štetnih učinaka koji narušavaju kvalitetu života te znaju biti vrlo neugodni.

Prema jednom istraživanju ADT uzrokuje smanjenje mineralne koštane gustoće za 3-5% u godinu dana, što s vremenom dovodi do šesterostrukog povećanja učestalosti koštanih prijeloma zbog osteoporoze, ovdje uzrokovane ADT-om, i to najčešće u području kuka. (71) Terapiji androgene deprivacije se uglavnom podvrgava starija populacija, koja je već predisponirana gubitku koštane mase zbog dobi, što stvara uvjete za svojevrsnu epidemiju osteoporoze i osteopenije. Kako bi se isto preveniralo, potrebna je nadoknada kalcija (1000-1500 mg na dan) i vitamina D (400 i.j. na dan), kao i kvantifikacija mineralne gustoće kostiju prije početka ADT-a te prestanak pušenja i redovita tjelovježba. (72) U pacijenata s osteoporozom i karcinomom prostate, kako bi se smanjila aktivnost osteoklasta, potrebna je primjena bisfosfonata koja prema jednom istraživanju dovodi do povećanja koštane gustoće za 7% unutar jedne godine. (73) Denosumab, humano monoklonsko protutijelo, koji se direktno veže na RANK ligand (medijator osteoklasta) dovodi do smanjenja pojavnosti fraktura

kralješaka za 50% te odgađa incidente na području kralježnice dulje od zoledronične kiseline.

(74)

Kao najčešća nuspojava javljaju se valovi vrućine, opisani kao subjektivan osjećaj topline u gornjem dijelu toraksa i glavi praćen znojenjem, a javljaju se u čak 80% pacijenata.

(75) Pretpostavka je da do njih dolazi zbog porasta hipotalamičkih adrenergičkih koncentracija i alteracije  $\beta$ -endorfina te kalcitoninskih genski vezanih peptida koji djeluju na termoregulacijski centar u hipotalamusu. (76) Liječenje se preporučuje za muškarce koji ih doživljavaju nepodnošljivima. Od progesteronskih pripravaka, megestrol acetat je pokazao značajan učinak na smanjenje učestalosti valova vrućine, a u upotrebi je također i ciproteron acetat. (77) Estrogeni pripravci, poput dietilstilbestrola i estradiola transdermalno, smatraju se najučinkovitijim pristupom, s čak 90% -tnog djelomičnog ili potpunog povlačenja simptoma. (78) No treba imati na umu i nuspojave ovih pripravaka, poput bolne ginekomastije i tromboembolijskih incidenata koji ograničavaju njihovu širu upotrebu. U jednoj studiji su antidepressivi, posebice selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina poput venlafaksina, doveli do smanjenja simptoma u više od 50% muškaraca. (79)

Seksualna disfunkcija, koja podrazumijeva gubitak ili smanjenje libida i erektilnu disfunkciju, sljedeća je vrlo česta nuspojava ove terapije. Dok erektilnu disfunkciju doživljava do 80% muškaraca, do gubitka libido dolazi u njih gotovo 95%. Seksualnu disfunkciju vrlo je teško otkloniti uz primjenu ADT-a, a kao mogućnost liječenja navodi se primjena inhibitora fosfodiesteraze-5 ili intrakavernozno injiciranje alprostadila u određenih pacijenata, no ne kao oblik dugoročne terapije. (80)

ADT se povezuje i sa značajnim kognitivnim smetnjama, poput verbalne fluentnosti, otežanog procesuiranja informacija, smanjene sposobnost koncentracije i pamćenja. (81) Kvalitetu života pogoršava i učestalija pojava depresije i ansioznosti. Uočena je prevalencija

velikog depresivnog poremećaja u čak 12.8% muškaraca koji su primali terapiju deprivacije androgena, što je čak 32 puta više nego u ostalih muškaraca starijih od 65 godina. (82)

Promjena vanjskog izgleda, u smislu gubitka mišićne mase i povećanja udjela masnog tkiva, česta je nuspojava, a najizraženija je u početku terapije. Vezuju se uz povećanje apetita te porast koncentracije inzulina zbog niske razine testosterona. (83) Prema jednoj studiji medijan porasta tjelesne težine iznosio je 6 kg, dok je prosječno došlo do porasta udjela masnog tkiva s 9,4 na 23.8%. (84) Promjene sastava tijela vezuju se uz goru prognozu, procjenjujući kako je rizik smrti uz karcinom prostate kod pretilih muškaraca veći i do 36% u usporedbi s muškarcima normalne tjelesne težine. (85) Štoviše, kod muškaraca starijih od 65 godina koji su naporno vježbali više od 3 sata tjedno, došlo je do smanjenja očekivane smrtnosti zbog karcinoma prostate u 70% sudionika. (86)

Obzirom na promjene u tjelesnom izgledu nije iznenađujuće da se u više od 50% muškaraca koji su na dugotrajnoj terapiji androgene deprivacije javlja metabolički sindrom, a koji podrazumijeva specifične kardiovaskularne čimbenike te inzulinsku rezistenciju. Nalaze se povećanje udjela subkutanog masnog tkiva, povišene razine kolesterola i triglicerida te veća učestalost razvoja dijabetesa. (87) U jednoj velikoj studiji, kod pacijenata s novootkivenim karcinomom prostate koji su primali ADT barem jednu godinu, uočen je 20% viši rizik kardiovaskularnog morbiditeta u usporedbi s muškarcima koji terapiju nisu primali. (88)

Pojedinim grupama lijekova korištenima u svrhu ADT-a često dolazi do promjena u tkivu dojki, a riječ je o ginekomastiji i mastodiniji. Estrogeni spojevi poput dietilstilbestrola uzrokovali su ginekomastiju u 40% pacijenata. Nadalje, periferna pretvorba testosterona u estradiol s antiandrogenima dovela je do ginekomastije u 66% muškaraca te do mastodinije u njih 73%. Profilaktička radioterapija pokazala je učinak u prevenciji te umanjenju bolne

ginekomastije. (89) Za medikamentozno liječenje mastodinije koristi se tamoksifen, modulator estrogenih receptora. (90)

Anemija povezana s ADT-om je normokromna normocitna i vrlo je česta, a javlja se u čak 90% muškaraca na kombiniranoj androgenoj blokadi. Pad hemoglobina zabilježen je unutar mjesec dana od početka terapije te se nastavlja i do dvije godine po početku terapije. Smatra se da do anemije dolazi zbog smanjene stimulacije eritroidnih prekursora testosteronom i zbog smanjene sinteze eritropoetina. Kao te terapija koristi se rekombinantni humani eritropoetin. (91)

#### 4. RASPRAVA

Otkriće hormonalne terapije, čiji se utjecaj na karcinom prostate pokazao značajnim i obećavajućim, dovelo je do brojnih istraživanja o mogućnostima njene primjene. Postavila su se pitanja o mogućnostima i koristi međusobnog kombiniranja oblika terapije androgene deprivacije, kao i o kombiniraju terapije androgene deprivacije s radikalnim lokalnim liječenjem prostatektomijom i radioterapijom. Nametnula su se i pitanja kada započeti s hormonskom terapijom te je li kontinuirana terapija u prednosti prema intermitentnoj.

Kako bi ispitale učinak primjene neodjuvantne hormonske terapije prije radikalne prostatektomije, tri randomizirane prospektivne studije usporedile su tromjesečnu primjenu terapije androgenom deprivacijom praćenu radikalnom retropubičnom prostatektomijom sa samom radikalnom retropubičnom prostatektomijom. U tijeku praćenja oboljelih nije uočena značajna razlika u progresiji vrijednosti PSA između skupina zbog čega se ova kombinacija terapija ne indicira u liječenju karcinoma prostate. (92)

S druge strane, kombinacija ADT-a i vanjske radikalne radioterapije u nekoliko je studija pokazala pozitivan učinak na preživljenje pacijenata oboljelih od karcinoma prostate, a što je uočeno kod muškaraca s lokalno uznapredovalom bolešću te kod onih visokoga rizika. Jedna randomizirana studija usporedila je radioterapiju samu s radioterapijom uz goserelin pri trajanju od 3 godine pri čemu je zapažena prednost kombinirane terapije po pitanju sveukupnog i preživljenja specifičnog za karcinom prostate. (93)

Najviše je ipak istraživanja provedeno na području kombinacije različitih oblika hormonske terapije. Koncept dodavanja antiandrogena kirurškoj kastraciji ili LHRH agonistu, poznat i pod nazivom kombinirana androgena blokada, zasniva se na pretpostavci da, nakon uklanjanja izvora testikularnog androgena kirurškom ili medikamentoznom kastracijom, androgeni podrijetlom iz nadbubrežne žlijezde doprinose daljnjoj progresiji karcinoma

prostate. (94) Poznato je da testosteron ostaje prisutan u serumu i nakon kastracije što je svojevrsna potvrda dodatnog izvora androgena van testisa. (95) Antiandrogeni nespecifično blokiraju vezanje androgena na androgeni receptor u tkivu prostate kao i u nadbubrežnoj žlijezdi. U teoriji, takav terapijski pristup je razuman i neka klinička ispitivanja su zaista i pokazala značajno produljenje preživljenja oboljelih s razvijenim karcinomom liječenih kombiniranom terapijom u usporedbi s onima liječenima standardnom terapijom androgene deprivacije. (96) No impresivniji niz randomiziranih istraživanja pokazao je da značajne razlike u preživljenju nema. Orijehtacijsko randomizirano istraživanje koje je usporedilo samu kiruršku kastraciju s onom kombiniranom s flutamidom u muškaraca s metastatskom bolešću nije pokazalo značajne razlike u preživljenju. (97) Metaanaliza na temelju 27 randomizirane studije koje su obuhvatile 8275 muškaraca od kojih je 88% imalo metastatsku bolest, a ostatak lokalno uznapredovalo, pokazala je kako kombinirana primjena LHRH agonista i nesteroidnog antiandrogena u odnosu na primjenu samog LHRH agonista smanjuje smrtnost za značajnih 3%, no interval nepozdanosti koji se odnosio na vrijednost koristi je iznosi 0-5%, što vjerodostojnost dovodi u pitanje. (98)

Pitanje kada započeti s hormonskom terapijom ostaje jednim od najspornijih na području liječenja karcinoma prostate. Stavovi variraju od onih koji preporučuju početak terapije odmah po dijagnozi, preko onih koji je preporučuju pojavom prvih simptoma do onih koji ju rezerviraju samo za bolesnike s udaljenim metastazama. (99) Nažalost, rezultati studija su ograničeni te iako bez sumnje terapija androgene deprivacije usporava biokemijsku i kliničku progresiju, podatci o preživljenju su oprečni. (100) Treba imati na umu da je karcinom prostate bolest s dugom progresijom. Čak i kod muškaraca koji nisu bili liječeni hormonskom terapijom medijan preživljenja specifično vezan za karcinom prostate iznosio je 14 godina. (101) Nadalje, unatoč dramatičnom kliničkom odgovoru na ADT, čak 20% pacijenata umire od nekarcinomske smrti ili s vremenom bolest pređe u kastracijski rezistentan oblik te



naposljetku ipak umiru od karcinoma. Također, ADT je odgovorna za mnoge nuspojave koje umanjuju kvalitetu života te, zbog povećanog rizika smrti od svih uzroka, oboljeli brže stare i brže umiru. U studiji koja je usporedila rano i odgođeno liječenje, a koja je obuhvatila više od 1900 muškaraca, razlika u preživljenju je bila 1% u korist ranije liječenih muškaraca s metastatskom bolešću onih liječenih ranije, te 3% u korist onih s lokalno uznapredovalom bolešću liječenih ranije. Manjak podataka o prednosti preživljenja onih rano liječenih, a s obzirom na poznate nuspojave, podupire preporuku o uvođenju terapije hormonske deprivacije u muškaraca sa simptomatskom bolešću. (70)

Jedna studija pokazala je kako je u muškaraca niskog rizika i s lokaliziranom bolešću sveukupno preživljenje bilo značajno lošije u onih koji su odmah podvrgnuti ADT-u s antiandrogenom u terapiji u odnosu na skupinu koja je primala placebo. (56)

Randomizirana studija koja je usporedila ranu ADT prema odgođenoj u muškaraca s patohistološki dokazanom metastatskom bolešću u regionalnim limfnim čvorovima po radikalnoj prostatektomiji pokazala je značajno bolje preživljenje vezano za karcinom u skupini koja je odmah primila ADT (13.9 naspram 11.3 godine). (102) U studiji kojoj su predmet bili muškarci s pozitivnim limfnim čvorovima, ali bez lokalnog tretmana primarnog karcinoma, nije uočena značajna prednost ranog ADT-a, iako je medijan preživljenja bio 1.5 godinu dulji. (103)

U muškaraca s lokalno uznapredovalom, metastatskom asimptomatskom bolešću kod kojih se nije izvršila lokalna radikalna terapija zbog bolesnikova odbijanja, smanjenog očekivanog preživljenja, uznapredovalog stadija bolesti ili ozbiljnih komorbiditeta, bilo je značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja u onih koji su rano primili terapiju, no preživljenje vezano za karcinom nije bilo značajno bolje. (104)

Tradicionalno je hormonska terapija bila rezervirana za pacijente sa simptomatskom metastatskom bolešću, a što je bilo poduprto njenom visokom cijenom i brojnim nuspojavama koje umanjuju kvalitetu života. No nakon što su studije pokazale sporiju progresiju i smanjenje mortaliteta lokalno uznapredovale i metastatske bolesti kod liječenih ablacijom androgena takav stav postao je upitan. Obzirom na to da se karcinom prostate rezistentan na kastraciju poistovjećuje s letalnim oblikom karcinoma bolesti, razumljiva je potreba za intervencijom u hormonalni status koja bi odgodila prijelaz u taj oblik karcinoma.

Intermitentna terapija podrazumijeva prekid liječenja kada bolest uđe u remisiju (PSA <4) te nastavak terapije kada PSA poraste (na 10-20). (21) Proučavana je u jednoj studiji u kojoj je ispitivana skupina muškaraca kod kojih je uočen porast PSA nakon primarne ili *salvage* radioterapije te je uočeno da je medijan sveukupnog preživljenja otprilike podjednak u obje skupine (8,8 godina za intermitentnu te 9,1 godina za kontinuiranu primjenu ADT-a), a kvaliteta života bila je bolja na intermitentnoj terapiji što se vezuje s manjom učestalošću nuspojava valova vrućine, gubitka libida i urinarnih simptoma. (105)

## 5. ZAKLJUČCI

Terapija androgenom deprivacijom predstavlja učinkovit način liječenja pacijenata s uznapredovalim karcinomom prostate. Njen značaj u liječenju karcinoma prostate uočen je još davne 1941. godine, no dvojbe o opravdanosti i načinu njene primjene i dalje su prisutne. Mnogobrojni su dokazi o produljenju ukupnog preživljenja njenom primjenom, no ne predstavlja kurativni oblik liječenja i sa sobom nosi rizik brojnih nuspojava.

U niskorizičnih bolesnika i bolesnika u ranom stadiju bolesti preporuka je radikalnog liječenja koji podrazumijeva radikalnu prostatektomiju ili radikalnu radioterapiju. Neodjuvantna primjena hormonske terapije prije radikalne prostatektomije nedjelotvorna je u produljenju preživljenja, no u kombinaciji s radikalnom radioterapijom dovela je do poboljšanja preživljenja i usporenja progresije bolesti. Kombinirana androgena blokada nije pokazala prednost u odnosu na standardnu terapiju androgene deprivacije. U bolesnika niskog rizika, s lokaliziranom bolešću, ADT je dovedena u vezu s porastom sveukupnog mortaliteta. U bolesti koja je zahvatila limfne čvorove, ADT je pokazala pozitivan učinak na sveukupno preživljenje, ako je primarni tumor uklonjen, no ukoliko je i dalje prisutan ADT nema dodatnog učinka. Po pitanju prednosti kontinuirane u odnosu na intermitentnu primjenu hormonske terapije, intermitentna primjena pokazala je podjednaku učinkovitost na produljenje sveukupnog preživljenja, a uz manje nuspojava te manje troškova kao prednostima.

Kako nakon otprilike dvije godine svi metastatski prošireni karcinomi prostate prelaze u oblik rezistentan na androgenu manipulaciju, razvoj terapijskih pristupa koji bi spriječili razvoj rezistentnog oblika te bolji terapijski pristup u slučaju da je do njega već došlo predstavlja svojevrsni imperativ.

## 6. SAŽETAK

Karcinom prostate u većini razvijenih zemalja za muškarace starije životne dobi predstavlja najčešći oblik karcinoma te drugi uzrok smrti od malignih oboljenja. Kod otkrivanja bolesti bitnu ulogu imaju digitorektalni pregled te antigen specifičan za prostatu. Konačna dijagnoza se donosi na temelju patohistološkog nalaza biopsije prostate vođene transrektalnim ultrazvukom. U pacijenata niskog rizika i s dužim očekivanim preživljenjem preporuka je aktivnog nadzora. Aktivno liječenje koje podrazumijeva radikalnu prostatektomiju ili radikalnu radioterapiju provodi se u lokaliziranoj bolesti. Kod lokalno uznapredovalog karcinoma, a kod kojega se neće provesti lokalni tretman, terapija izbora je oprezno čekanje kao alternativa hormonskoj terapiji. Hormonska terapija adrenogenom deprivacijom pokazala je poboljšanje sveukupnog preživljenja kod lokalno uznapredovale bolesti u kombinaciji s radioterapijom, kod ranog stadija s nepovoljnom prognozom, kod metastatske bolesti u kombinaciji s radikalnom prostatektomijom te kod povratka bolesti. Usmjerena je na snižavanje razine androgena u cirkulaciji ili blokiranje vezanja androgena na androgeni receptor. Četiri su temeljna oblika androgene deprivacije, a uključuju primjenu ablacije androgenih izvora, antiandrogene, inhibiciju LHRH i/ili LH te inhibiciju sinteze androgena. Nuspojave hormonske terapije uključuju osteoporozu, valove vrućine, gubitak libida, promjene kognitivnih funkcija, promjene vanjskog izgleda, ginekomastiju i anemiju. Nažalost, nakon nekog vremena gotovi svi karcinomi prostate prelaze u oblik rezistentan na androgenu manipulaciju.

*KLJUČNE RIJEČI: prostata, karcinom prostate, hormonska terapija, terapija androgenom deprivacijom*

## 7. SUMMARY

In majority of developed countries prostate cancer is for older males the most common type of cancer and the second cause of death from malignant diseases. Digital rectal exam and prostate specific antigens have an important role in detecting the disease. The final diagnosis is based on pathohistological findings of prostate biopsy guided by transrectal ultrasound. In patients with low risk and longer expected survival, active surveillance is recommended. Active treatment involving radical prostatectomy or radical radiotherapy is performed in a localized disease. In locally advanced disease, where local treatment is not being performed, therapy of choice is watchfull waiting as an alternative to hormonal therapy. Hormonal therapy with deprivation of androgen has shown an improved overall survival in locally advanced disease when combined with radiotherapy, in early stage with unfavourable prognosis, in metastatic disease when combined with radical prostatectomy and at relapse of disease. It is focused on lowering androgen levels in circulation or blocking binding of androgen to the androgen receptor. There are four fundamental forms of androgen deprivation, including ablation of androgen sources, antiandrogens, inhibition of LHRH and/or LH and inhibition of androgen synthesis. Side effects of hormonal therapy include osteoporosis, hot flushes, loss of libido, changes in cognitive functions, changes in external appearance, gynecomastia and anemia. Unfortunately, after a while, all prostate cancers progress into a form that is resistant to androgen manipulation.

*KEY WORDS: prostate, prostate cancer, hormonal therapy, androgen deprivation therapy*

## 8. LITERATURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka: 3. dio. 3. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
3. Aboumarzouk OM. *Blandy's Urology*. 3. izd. Oxford: Wiley Blackwell; 2019.
4. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, i sur. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
7. 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): 739–44.
8. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86(21): 1600–8.
9. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, i sur. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012; 106(10): 1697–701.
10. Witte JS, Mefford J, Plummer SJ, Liu J, Cheng I, Klein EA, i sur. HOXB13 mutation and prostate cancer: studies of siblings and aggressive disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):675–80.
11. Kimura, T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer*. 2012; 31(9): 421–9.
12. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss, NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol*. 1999; 161(1): 152–5.
13. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, i sur. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87(9): 652–61.
14. 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): 281–6.
15. Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Eur J Cancer*. 1997; 33(3): 340-7.
16. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol*. 2007; 25(5):398-400.
17. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
18. Mikuz G. Histologic classification of prostate cancer. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2015;37(1):39-47.

19. Ahlering TE, Skarecky DW, McLaren CE, Weinberg AC. Seminal vesicle involvement in patients with D1 disease predicts early prostate specific antigen recurrence and metastasis after radical prostatectomy and early androgen ablation. *Cancer*. 2002; 94(6):1648-53.
20. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1984;11(2):205-20.
21. Reynard J, Brewster S, Biers S. *Oxford Handbook of Urology*. 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 2013.
22. Sebo TJ, Chevillie JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, i sur. 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):2196-204.
23. 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): 581–8.
24. 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): 1427-30.
25. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*. 2007;18(3):279–85.
26. Altarac S. Testiranje na PSA u ranom otkrivanju karcinoma prostate. *Ljetopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske*. 2018; 16(1): 48-56.
27. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*. 1989;142(1):76–82.
28. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11. izd. Philadelphia: Saunders, 2016.
29. Sperandio G1, Sperandio M, Morcaldi M, Caturelli E, Dimitri L, Camagna A. Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. *J Urol*. 2003;169(2):607-10.
30. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006; 175(5):1605-12.
31. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, i sur. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019; 75(4):570-8.
32. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
33. Wiegel T. U: Brady LW, Yaeger TE, ur. *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Springer; 2013. Str. 683–774.

34. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus*. 2015;25(1):45-50.
35. Hunter J. Observations on certain parts of the animal economy. Philadelphia: Haswell, Barrington and Haswell; 1840.
36. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg*. 1941;43(2):209–23.
37. 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):620-1.
38. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *J Urol*. 1967a;98:516–22.
39. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet*. 1967b;124:1011–7.
40. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr*. 1988;(7):165–70.
41. Ahmann FR, Citrin DL, deHaan HA, Guinan P, Jordan VC, Kries W, i sur. Zoladex: a sustained-release monthly luteinizing hormone-releasing hormone analogue for the treatment of advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1987;5(6):912–7.
42. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001; 58: 5-9.
43. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormonereleasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1990; 144(4): 934–41.
44. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, i sur. 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): 1531-8.
45. Weckermann D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH antagonists versus LHRH analogues. *Eur Urol*. 2004;46(3):279–83.
46. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(27): 4448–56.
47. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B. et al. (2014). Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014;65(3): 565–73.
48. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, i sur. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):3845.
49. Chan FCY, Potter GA, Barrie SE, Haynes BP, Rowlands MG, Houghton J, i sur. 3- and 4-Pyridylalkyl adamantanecarboxylates: inhibitors of human cytochrome P45017 $\alpha$  (17 $\alpha$ -hydroxylase/ C17,20-lyase). Potential nonsteroidal agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem*. 1996;39(17):3319–23.



50. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, i sur. Hormonal impact of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(12):2317–25.
51. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–48.
52. Neri RO. Studies on the biology and mechanisms of action of nonsteroidal antiandrogens. U: Martini L, Motta M, ur. *Androgens and antiandrogens*. New York: Raven Press; 1977. Str. 179–89.
53. Thole Z, Manso G, Salgueiro E, Revuelta P, Hidalgo A. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int*. 2004;73(4):289–95.
54. Neri RO, Monahan MD, Meyer JG, Afonso BA, Tabachnick IA. Biological studies on an antiandrogen (SH 714). *Eur J Pharmacol*. 1967;1(5):438–44.
55. Fradet Y. Bicalutamide (Casodex) in the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004;4(1):37–48.
56. Iversen P. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with early, non-metastatic prostate cancer: results from the SPCG-6 study at a median follow-up of 5.3 years. *J Urol*. 2004;171(4):311.
57. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V. Development of a second-generation antiandrogen for the treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787–90.
58. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, i sur. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–97.
59. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, i sur. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151-154.
60. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 2005;294(2):238–44.
61. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl*. 2013;15(3):342–9.
62. Barradell LB, Faulds D. Cyproterone. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging*. 1994;5(1):59–80.
63. Parys BT, Hamid S, Thomson RG. Severe hepatocellular dysfunction following cyproterone acetate therapy. *Br J Urol*. 1991;67(3):312–3.
64. Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1991;18(1):111–22.
65. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER, i sur. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med*. 1982a;142(12):2137–40.
66. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, i sur. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1025–33.

67. Scholz M, Jennrich R, Strum S, Brosman S, Johnson H, Lam R. Long-term outcome for men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. *J Urol*. 2005;173(6):1947–52.
68. Blankenstein MA, Bakker GH. Rationale for suppression of adrenal steroidogenesis in advanced prostatic cancer. *Prog Clin Biol Res*. 1985;185A: 161–85.
69. Kruit WH, Stoter G, Klijn JG. Effect of combination therapy with aminoglutethimide and hydrocortisone on prostate-specific antigen response in metastatic prostate cancer refractory to standard endocrine therapy. *Anticancer Drugs*. 2004;15(9):843–7.
70. Byar DP. Proceedings: The veterans administration cooperative urological research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*. 1973;32(5):1126–30.
71. Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2004; 172(2): 529–32.
72. Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, Zietman AL, Dahl DM, Smith MR. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(4):196–213.
73. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169(6): 2008–12.
74. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TL, Saad F, i sur. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 745–55.
75. Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, Terunuma M, Takahashi K. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Int J Urol*. 2004;11(9):735–41.
76. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y, Takeda S, Aburada M. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology*. 2003;62(5):947–51.
77. Cervenákov I, Kopecný M, Jancár M, Chovan D, Mal'a M. “Hot flush”, an unpleasant symptom accompanying antiandrogen therapy of prostatic cancer and its treatment by cyproterone acetate. *Int Urol Nephrol*. 2000;32(1): 77–9.
78. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. *Urology*. 2000;55(1):97–101.
79. Loprinzi CL, Barton DL, Carpenter LA, Sloan JA, Novotny PJ, Gettman MT, i sur. Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1247–51.
80. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, i sur. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(17):3750–7.
81. Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, Roth AJ. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer*. 2008;113(5):1097–106.

82. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):1071–81.
83. van Londen GJ, Levy ME, Perera S, Nelson JB, Greenspan SL. Body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a 2-year prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):172–7.
84. Smith MR, Lee H, McGovern F, Fallon MA, Goode M, Zietman AL, i sur. Metabolic changes during gonadotropinreleasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer*. 2008;112(10):2188–94.
85. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625–38.
86. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2005; 165(9):1005–10.
87. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–56.
88. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, i sur. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 2007;110(7):1493–500.
89. Smith JA Jr. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology (Williston Park)*. 1996;10(9):1319–22.
90. Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol*. 1998;159:1309.
91. Choo R, Chandler S, Danjoux C, Morton G, Pearce A, Deboer G, i sur. How are hemoglobin levels affected by androgen deprivation in non-metastatic prostate cancer patients? *Can J Urol*. 2005;12(1):2547–52.
92. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, i sur. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;170(3):791–4.
93. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, i sur. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103–6.
94. Miyamoto H, Chang C. Antiandrogens fail to block androstenedionemediated mutated androgen receptor transactivation in human prostate cancer cells. *Int J Urol*. 2000;7(1):32–4.
95. Sandow J, von Rechenberg W, Engelbart K. Pharmacological studies on androgen suppression in therapy of prostate carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1988;11(1):S6–10.
96. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, Carneiro de Moura JL, Newling D, i sur. Maximal androgen blockade: Final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur Urol*. 1998;33(2): 144–51.

97. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, i sur. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(15):1036–42.
98. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491–8.
99. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA.* 2005;294(2):238–44.
100. Ryan CJ, Small EJ. Early versus delayed androgen deprivation for prostate cancer: new fuel for an old debate. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8225–31.
101. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA, i sur. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008; 179(1):156–62.
102. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan ME, Crawford ED, Wilding G, i sur. Immediate vs delayed hormone therapy (HT) in patients with nodal positive (N+) prostate cancer who had undergone radical prostatectomy (RP) + pelvic lymphadenectomy (LND): results of central pathology review (CPR). *J Urol.* 2004;171: 383.
103. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, i sur. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol.* 2009;55(1):14–22.
104. Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, Casselman J, de Reijke TM, Knonagel H, i sur. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. *Eur Urol.* 2014;66(5): 829–38.
105. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, i sur. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(10): 895–903. *N Engl J Med.* 2012;367(190):2262.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Mirta Pedišić rođena je 02. rujna 1994. godine u Rijeci. Osnovnu školu završila je u Rijeci gdje upisuje i Gimnaziju Andrije Mohorovičića Rijeka. U akademskoj godini 2013./2014. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci.