

Liječenje uznapredovalog karcinoma prostate

Vuković, Marijana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:003968>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-30**



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

Marijana Vuković

LIJEČENJE UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.g.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marijana Vuković

LIJEČENJE UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.g.

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

Komentor rada: dr. sc. Juraj Ahel, dr. med

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc.Stanislav Sotošek,dr.med

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

3. Izv.prof.dr.sc.Romano Oguić,dr.med

Rad sadrži: 37 stranica, 2 slike, 1 tablicu, 44 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Deanu Markiću, dr.med. na stručnim savjetima i pomoći kod pisanja ovog diplomskog rada. Hvala mom dečku što mi je bio velika potpora tijekom ove zadnje godine studija. Hvala i mojim prijateljima što su bili uz mene. Najveća zahvala ide mojoj obitelji, mami, tati, sestri, braći i bakji na svojoj ljubavi i podršci koju su mi davali cijelog života, a pogotovo tijekom ovog studija, zajedno se sa mnom radovali i plakali. Hvala dragom Bogu na ovačjoj obitelji. Zato njima posvećujem ovaj diplomski rad, jer da nije bilo njih ne bi bilo niti mog uspjeha.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Anatomija prostate	1
1.2. Epidemiologija karcinoma prostate	2
1.3. Rizični čimbenici i patogeneza karcinoma prostate.....	3
1.4. Patologija i patohistologija karcinoma prostate	4
1.5. TNM klasifikacija karcinoma prostate.....	7
1.6. Klinička slika i dijagnoza karcinoma prostate	8
1.7. Liječenje karcinoma prostate	11
2. SVRHA RADA.....	14
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	15
3.1. Androgena deprivacija	15
3.1.1. Kirurška kastracija	15
3.1.2. Medikamentna kastracija	16
3.1.2.1. <i>Agonisti LHRH</i>	16
3.1.2.2. <i>Antagonisti LHRH</i>	17
3.1.2.3. <i>Antiandrogeni</i>	18
3.1.2.4. <i>Inhibitori androgenih puteva</i>	20
3.1.2.5. <i>Estrogeni</i>	21
3.1.2.6. <i>Ketokonazol</i>	22
3.2. Kemoterapija.....	23
3.2.1. <i>Docetaksel</i>	23
3.2.2. <i>Kabazitaksel</i>	24
3.3. Ostale terapijske mogućnosti	25
3.3.1. <i>Radij 223</i>	25
3.3.2. <i>Bisfosfonati</i>	26
3.3.3. <i>Denosumab</i>	26
3.3.4. <i>Sipuleucel T</i>	26
4. RASPRAVA	28
5. ZAKLJUČAK	29
6. SAŽETAK	30
6. SUMMARY	31
7. LITERATURA	32
8. ŽIVOTOPIS.....	37

Popis akronima i skraćenica:

IDC-P – intraduktalni karcinom prostate

HGPIN- prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

BRCA 1 i BRCA 2- geni koji su odgovorni za nasljedni karcinom dojke (BReast CAncer)

DRE- digitorektalni pregled

TRUS-transrektalna ultrasonografija

Mp-MRI-multiparametrijska magnetska rezonanca

PET/CT-pozitronska emisijska tomografija

Gy-grey, mjerna jedinica za dozu zračenja

LHRH- engl.luteinising hormone-releasing hormone, hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon

LH-luteinizirajući hormon

FSH-folikulostimulirajući hormon

GnRH-engl. gonadotropine releasing hormone, gonadotropin oslobađajući hormon

mCRPC- engl. castration-rezistent metastatic prostate cancer, kastracija rezistentan metastatski karcinom prostate

RANKL- engl. receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, receptor aktivator nuklearnog faktora kappa B

1. UVOD

1.1. Anatomija prostate

Prostata, kestenjača ili predstojna žlijezda je organ koji pripada muškom spolnom sustavu. Smještena je ispod mokraćnog mjehura. Njezin širi dio, *basis prostatae*, usmjeren je prema gore i u kontaktu je s fundusom mokraćnog mjehura. Donji dio, koji je uži, *apex prostatae*, u odnosu je s urogenitalnom dijafragmom. Prednja površina, *facies anterior*, okrenuta je prema simfizi i s njom u kontaktu preko vezivnih tračaka. *Facies posterior* je stražnja površina koja gleda prema zadnjem crijevu, a razdvaja ih vezivno tkivo *septum retroprostaticum*. S jedne i druge strane mm. levatores ani nalaze se lateralne površine, *facies inferolaterales*. Prostata je važan dio muškog spolnog i urinarnog sustava jer kroz prostatu prolazi početni dio mokraćne cijevi u koji se otvaraju i odvodni kanali same žlijezde. Osim toga sekret prostatičnih žlijezda je alkaličan te neutralizira kiseli pH u rodnicima, čime se omogućava veća gibljivost spermija. (1)

Histološki građu prostate čine brojne tubuloalveolarne žlijezde. Njihov lumen oblaže kubični ili višeredni cilindrični epitel. Između žlijezda nalazi se fibromuskularna stroma. Izvana je prostata obavijena vezivnom čahuricom od koje polaze pregrade koje žlijezdu dijele u režnjeve, *lobus dexter i sinister*. Treći dio se naziva *isthmus prostatae* ili *lobus medius* i važan je jer se može povećati i izbočiti prema izlazu uretre iz mokraćnog mjehura. Srednji lobus na taj način kod starijih ljudi može izazvati probleme s mokrenjem. Prostatu arterijskom krvlju opskrbljuje arterija iliaca interna tj. njezini ogranci arterija vesicalis inferior i arterija rectalis media. Venozna krv iz prostatičnih venoznih plexusa odlazi u venu ilijaku internu. Inervacija prostate odvija se preko plexusa prostaticus koji predstavlja sekundarni splet plexusa pelvinus. Limfna drenaža ide preko limfnih žila do lnn. iliaci. (1,2)

Prostata ima 3 važne zone: perifernu, središnju i prijelaznu. Periferna je najvažnija jer predstavlja glavno mjesto nastanka karcinoma. (2,3)

1.2. Epidemiologija karcinoma prostate

Jedan od najčešćih zloćudnih karcinoma u muške populacije je karcinom prostate. U svijetu on predstavlja šesti uzrok smrti od maligniteta kod muškaraca. Od 1992.g. bilježi se stalni porast incidencije karcinoma prostate jer je prostata specifični antigen (PSA) postala široko dostupna i primijenjena metoda probira. Podatci iz 2012.g. bilježe da je u svijetu dijagnosticirano 1 100 000 novih slučajeva karcinoma prostate od kojih je 307 000 muškaraca umrlo od te bolesti. Međutim sa većim brojem novootkrivenih slučajeva bilježi se i manji mortalitet jer ako se karcinom otkrije u ranom stadiju bolesti šanse za izlječenje su puno veće. Tome u prilog govore i podatci da je petogodišnje preživljenje u Sjedinjenim Američkim Državama 99% ako se karcinom otkrije na vrijeme. Naime većina karcinoma prostate ima tendenciju sporog rasta sa relativno dobro diferenciranim tumorskim stanicama i ograničenom agresivnošću. Njegova pojavnost najviša je u razvijenim zemljama. Najčešće se javlja kod muškaraca starijih od 50 godina, no može se javiti i u mlađoj dobi (<0,5%) ali tada su to najčešće agresivniji oblici tumora. Postoje i određene razlike u učestalosti javljanja među etničkim skupinama. Tako je u Americi kod Afroamerikanaca dva puta češći nego u općoj populaciji, a kod Azijata i Latinoamerikanaca je učestalost znato manja nego kod bijele rase. Zanimljivi su i podatci da kod Azijata koji se presele u Ameriku incidencija je veća za razliku od onih Azijata koji su ostali živjeti u Aziji. U Europi karcinom prostate zauzima 3. mjesto po učestalosti u populaciji iza karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma. Iznimka je Švedska gdje je smrtnost od karcinoma prostate na prvom mjestu smrtnosti u muškaraca. Kao primjer može se navesti da u SAD-u godišnje umre 26 000 muškaraca od raka prostate, dok je u Švedskoj taj mortalitet 2,5 puta veći. Kod većine muškaraca do 80. godine života će se razviti karcinom prostate, ali u starijoj dobnoj skupini on će najvjerojatnije biti dobro diferenciran tumor, slabo rastući, relativno bezopasan sa malim utjecajem na kvalitetu života čovjeka. (4)

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, karcinom prostate nalazi se na prvom mjestu po incidenciji karcinoma kod muškaraca, ispred karcinoma pluća. Incidencija karcinoma prostate u Hrvatskoj 2014. godine iznosila je 83 oboljela muškarca na 100 000 muškaraca dok je ta brojka 2017. godine porasla na 140 oboljelih na 100 000 muškaraca. Najveća incidencija zabilježena je u dobi od 65. do 69. godine života. (5,6)

1.3. Rizični čimbenici i patogeneza karcinoma prostate

Glavni čimbenici rizika za razvitak karcinoma prostate su dob, etnička pripadnost, debljina i pozitivna obiteljska anamneza. Incidencija raka raste proporcionalno s dobi, ali nažalost agresivnost je obrnuta proporcionalna, to znači da mlađe osobe imaju veću šansu da obole od agresivnijeg oblika karcinoma. (4) Osim toga studije su pokazale da još neki čimbenici mogu povećati, odnosno smanjiti pojavnost karcinoma prostate. Pa tako se kod muškaraca kod kojih je učinjena kastracija prije odrasle dobi rak prostate rijetko javlja. (6) Inhibitori 5-alfa reduktaze finasterid i dutasterid mogu smanjiti rizik od nastanka dobro diferenciranih tumora dok na one slabo diferencirane nemaju veliki utjecaj. (7) Genetička povezanost očituje se time što kod muškaraca koji imaju oboljelog člana obitelji u prvom koljenu (otac ili brat) postoji dva puta veći rizik za oboljevanje od onoga u općoj populaciji, a veći rizik je ako je obolio brat. U slučaju da su oboljela oba (i otac i brat) rizik je pet puta veći. Također kod onih sa pozitivnom obiteljskom anamnezom karcinom se javlja u nešto ranijoj dobi i sa lokalno agresivnijim oblikom. Mutacije gena BRCA 1 i BRCA 2 mogu se povezati sa karcinomom prostate, dok se mutacije gena p53 češće javljaju kod metastatske bolesti. Tipična zapadnjačka prehrana je povezana sa većim rizikom nastanka karcinoma to se posebno odnosi na konzumaciju hrane bogate masnim kiselinama. (4) Postoje i studije koje govore u prilog tome da konzumacija crvenog mesa i suhomesnatih proizvoda dovodi do većeg rizika obolijevanja za razliku od

vegetarijanaca koji imaju nešto niži rizik obolijevanje od raka prostate. Konzumacija mesa peradi i ribe pokazala se kao čimbenik koji može pridonijeti smanjenju smrtnosti. (4, 8) Unos određenih vitamina može povećati odnosno smanjiti rizik za nastanak karcinoma. Tako se povećani unos kalcija i smanjena razina vitamina D u krvi povezuju sa većim rizikom nastanka uznapredovalog karcinoma dok se primjenom lijekova poput metformina, statina i nesteroidnih protuupalnih lijekova taj rizik smanjuje (osobito je to točno za primjenu aspirina, kojeg danas koristi oko 23 milijuna muškaraca). Izloženost herbicidima također povećava rizik od nastanka karcinoma prostate. Bitnu ulogu ima i seksualni život te primjerice osobe koje su ranije stupile u seksualne odnose i oni koji su tijekom života imali veći broj partnera imaju i veći rizik za obolijevanje. Učestalije ejakulacije mogu smanjiti rizik nastanka karcinoma prostate. Muškarci koji su imali infekcije gonorejom, klamidijom ili sifilisom imaju veći rizik za nastanak karcinoma prostate. Povezanost sa humanim papiloma virusom (HPV) do danas nije razjašnjena kao i veći rizik obolijevanja kod vazektomiranih u odnosu na nevazektomirane. (4) Prema preporukama Nacionalnog instituta za rak protektivnu ulogu imaju namirnice bogate vitaminima A, C i E, betakarotenom i likopenom. (6)

1.4. Patologija i patohistologija karcinoma prostate

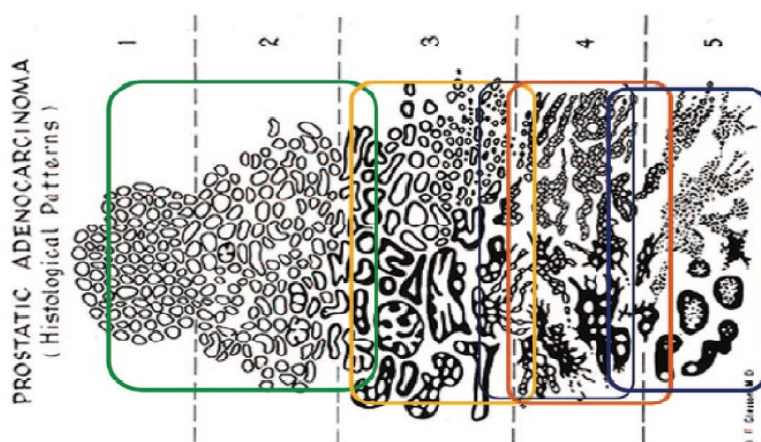
Prostatičnu intraepitelnu neoplaziju visokog stupnja (HGPIN) karakterizira stanična proliferacija unutar postojećih kanalića i acinusa sa citološkim promjenama koje oponašaju rak i zbog toga se smatra jednim od prekursora karcinoma prostate. Do sada su opisana četiri glavna „arhitektonska uzorka“ HGPIN-a : mikropapilarni, kribriformni, ravni i uzorak poput čuperka. Nema značajnih kliničkih razlika među njima, njihovo je prepoznavanje bitno samo zbog dijagnostike. Poput karcinoma, najčešće mjesto nastanka intraepitelne neoplazije je periferna zona prostate (75-80 %). Promjene rijetko možemo naći u prijelaznoj zoni (10-15%) i još rjeđe

u središnjoj zoni (5%). Biopsija je jedina metoda kojom možemo otkriti takve promjene jer razine PSA i HGPIN-a nisu povezane. (9, 10, 11) U izvornom obliku prostatična intraepitelna neoplazija je bila podijeljena u 3 gradusa. Prostatična intraepitelna neoplazija niskog stupnja (LGPIN) kojoj je pripadao gradus 1, a gradus 2 i 3 su bili dio HGPIN-a. Danas se smatra da PIN niskog stupnja nema značajniji maligni potencijal, kao ni atipične hiperplazije poput ASAP i AAH. (11,12).

Patohistološki postoje različiti oblici karcinoma prostate: adenokarcinom, planocelularni, skvamozni, neuroendokrini i karcinom prijelaznog epitela. Većina karcinoma pripada grupi acinarnih adenokarcinoma (>95%). Svjetska zdravstvena organizacija 2016. godine u novu klasifikaciju uvodi i intraduktalni karcinom (IDC-P) kao jedan od subtipova karcinoma prostate uz određene modifikacije neuroendokrinog karcinoma. Po definiciji intraduktalni karcinom je intraacinarna i/ili intraduktalna neoplastična proliferacija epitela koja ima neke karakteristike HGPIN-a ali pokazuje znatno veću arhitektonsku i citološku atipiju. Njegovo razlikovanje od HGPIN-a potvrđuju genetske i imunohistokemijske studije koje kažu da je IDC-P zapravo kasni događaj u karcinogenezi prostate. (13,14) Acinarni adenokarcinom kao najčešći oblik ima svoje varijante poput: atrofičnog oblika, hiperplastičnog, mucinoznog, sarkomatoidnog, stanica poput prstena pečatnjaka ili oblika žljezdi s pjenušavim stanicama. SZO je 2016. godine osim novih subtipova uvela i nove histološke oblike acinarnog adenokarcinoma. To su mikrocistični i pleomorfni velikostanični oblik. Studije pokazuju da su oblik stanica poput prstena pečatnjaka, pleomorfni velikostanični i sarkomatoidni oblik povezani sa većim mortalitetom u odnosu na tipični acinarni oblik adenokarcinoma.(14)

Za dijagnostiku i kliničku prognozu važno je stupnjevanje po Gleasonu. Gleasonova bodovna skala nastala je zahvaljujući dr. Donaldu Gleasonu koji je 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća detaljno prikazao patohistološko stupnjevanje adenokarcinoma. Skala obuhvaća pet histoloških obrazaca rasta (gradusa) neoplastičnih žlijezda. Gradus 1 predstavlja najbolje diferenciranu

leziju sastavljenu od usko zbijenih dobro diferenciranih žlijezda umjerene veličine te predstavlja najrjeđi patohistološki nalaz koji korelira s najboljom prognozom. Gradus 5 karakteriziran je gubitkom žljezdanih formacija sa prisutnom „comedo“ nekrozom i ujedno najlošijom prognozom preživljenja. (13,15,16) **Slika 1** pokazuje crtež Gleasonovog patohistološkog gradusa. Prije liječenja vrlo je važno odrediti Gleasonov zbroj dviju najzastupljenijih patohistoloških komponenata karcinoma. Zbrajanjem primarne i sekundarne komponente maksimalni rezultat može biti 10, a najmanji 2. Najvažniji su oni zbrojevi između 6 i 10 jer se takvi najčešće pojavljuju u kliničkoj praksi. Zbog određenih manjkavosti grupa znanstvenika je 2013.g. predložila reviziju Gleasonovog sustava koju je SZO 2016. godine i usvojila. Naime, prema novim uputama gradusi karcinoma prostate prema Gleasonovom zbroju su svrstani u određene skupine. Pa tako skupina gradusa 1 uključuje Gleasonov zbroj 6, npr. (3+3), teoretski bi zbrojevi od 2-5 također ulazili u tu skupinu, ali se takvi zbrojevi u kliničkoj praksi vrlo rijetko pronalaze. Skupina gradusa 2 ima zbroj 7 (3+4) kao i skupina gradusa 3 (4+3), ali u ovakvim slučajevima gleda se primarna zastupljenija komponenta koja ima veći broj u gradu 3 pa u tom slučaju znači da skupina gradusa 3 ima lošije diferencirani karcinom od skupine gradusa 2. Zbrojevi (3+5), (4+4) ili (5+3) odgovaraju gradu skupine 4. Gleasonov zbroj 9 ili 10 odgovara petoj gradusnoj skupini. (17)



Slika 1. Crtež Gleasonovog patohistološkog gradusa (13)

1.5. TNM klasifikacija karcinoma prostate

Za procjenu stadija karcinoma prostate najčešće korišteni sustav je TNM klasifikacija. Njegove komponente uključuju opseg i veličinu tumora (T), prisustvo zahvaćenih limfnih čvorova (N) i prisustvo metastaza (M). (4) TNM klasifikacija je prikazana u **tablici 1**.

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate (6)

Primarni tumor (T)	
Tx	Tumor se ne može odrediti
T0	Bez prisutnosti i dokaza o tumoru
T1	Klinički tumor nije vidljiv i nije ga moguće palpirati niti prikazati
T1a	Tijekom transuretralne resekcije pronađen histološki nalaz u manje od 5 % tkiva
T1b	Tijekom transuretralne resekcije pronađen histološki nalaz u više od 5% tkiva
T1c	Biopsijom detektiran tumor u jednom ili oba režnja
T2	Tumor je moguće palpirati i ograničen je na prostatu
T2a	Tumor se širi sve do polovine jednog režnja
T2b	Tumor se proširio više od polovine jednog režnja
T2c	Tumor se proširio na oba režnja
T3	Tumor probija kapsulu, ali nema širenja izvan kapsule
T3a	Proširenost tumora izvan kapsule
T3b	Invazija sjemenih mjehurića
T4	Tumor je fiksiran ili invadira okolne strukture (organe)
Limfni čvorovi (N)	
Nx	Nije moguće dokazati zahvaćenost limfnih čvorova
N0	Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
N1	Metastaze u regionalne limfne čvorove
Prisutnost metastaza (M)	
Mx	Prisutnost metastaza se ne može procijeniti
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
M1b	Metastaze u kostima
M1c	Metastaze u ostale organe sa ili bez koštanih metastaza

1.6. Klinička slika i dijagnoza karcinoma prostate

Klinička prezentacija bolesti ovisi o stadiju u kojem se karcinom nalazi. Kod lokaliziranog karcinoma prostate (stadiji T1 i T2) najčešće su pacijenti asimptomatski, laboratorijski se mogu utvrditi povišene razine PSA uz mogući abnormalni nalaz prilikom digitorektalnog pregleda (DRE). Ponekad se mogu javiti simptomi poput hematurije, hematospermije (prisustvo krvi u ejakulatu), osjećaja nepotpunog pražnjenja mjehura, učestalog mokrenja, disurije i nikturije. Lokalno uznapredovali karcinom prostate bez prisutnih metastaza (stadiji T3-T4, N0, M0) može imati simptome slične lokaliziranom karcinomu, ali i neke teže poput bubrežnog zatajenja, priapizma i opstrukcije rektuma. Kod karcinoma prostate koji je metastazirao (N1, M1) simptomi su najčešće: bolovi u kostima, patološke frakture, gubitak na težini, oticanje udova zbog limfatične opstrukcije, dispneja, žutica, anemija i ponekad neurološki simptomi zbog kompresije leđne moždine. (18, 19)

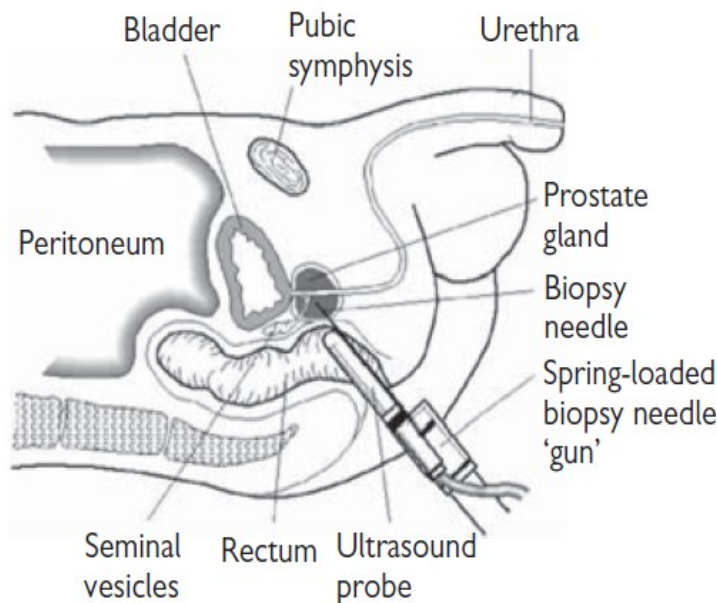
Kako bi postavili dijagnozu karcinoma prostate važno je najprije pacijenta ispitati o njegovim simptomima te napraviti fizikalni pregled. Najvažniju ulogu u fizikalnom pregledu ima digitorektalni pregled jer se većina karcinoma nalazi u perifernoj zoni i može se palpirati. Abnormalni nalaz DRE očituje se asimetrijom, čvorovima i otvrdnućem. Osim digitorektalnog pregleda, važnu ulogu u dijagnostici ima i prostata specifični antigen (PSA). To je serinska proteaza koju u visokim koncentracijama proizvode normalne i maligne stanice prostatičnog epitela. Izlučuje se uglavnom u sjemenu tekućinu, manji dio odlazi i u cirkulaciju. Nažalost nije marker specifičan samo za karcinom prostate već vrijednosti mogu biti povišene i kod ostalih bolesti koje zahvaćaju prostatu npr. benigna hiperplazija prostate, akutni i kronični prostatitis, tijekom urinarnih infekcija. Nešto više vrijednosti PSA se mogu detektirati i nakon DRE, kateterizacije, ejakulacije ili biopsije. Stoga se preporučuje vađenje serumskog PSA 28 dana poslije invazivnih pretraga da se izbjegnu lažno pozitivni rezultati. Zahvaljujući PSA

većina pacijenata sa karcinomom prostate se otkrije u ranom stadiju bolesti bez prisutnih metastaza. Normalna koncentracija PSA iznosi do 4 ng/ml. (12,19,20) Visoke koncentracije PSA upućuju na vjerojatni nalaz karcinoma, premda postoje rezultati gdje je kod pojedinih pacijenata pronađen karcinom, a da su vrijednosti PSA iznosile između 3 i 4 ng/ml. Kako bi rezultati bili što relevantniji dijagnozi te kako bi se utvrdila potreba za biopsijom radi otkrivanja maligniteta, može se izmjeriti odnos slobodnog i ukupnog PSA u serumu, gustoća PSA i brzina kojom raste koncentracija PSA. Slobodni PSA izračunava se tako što se koncentracija slobodnog PSA pomnoži sa 100 i podijeli sa ukupnom koncentracijom PSA u serumu. Iako rezultati variraju ovisno o dobi, ako je postotak slobodnog PSA u serumu veći od 25 % rizik za karcinom je manji od 10 %. Ako se u serumu nalazi manje od 10% slobodnog PSA rizik za karcinom iznosi otprilike 50%. Podijeli li se vrijednost ukupne koncentracije PSA u serumu i volumen prostate izmjeren pomoću ultrazvuka ili MRI dobije se gustoća PSA. Vrijednosti veće od 0,15 predstavljaju moguću sumnju na malignitet kao i godišnje povećanje vrijednosti PSA više od 0,75 ng/ml. (4,12) Prema smjernicama Hrvatskog onkološkog i Hrvatskog urološkog društva preporučuje se određivanje PSA u serumu kod muškaraca starijih od 50 godina i onih starijih od 45 godina sa pozitivnom anamnezom u obitelji. (21)

Danas široko primjenjivana metoda u dijagnostici karcinoma prostate je i transrektalna ultrasonografija (TRUS). Najčešće se karcinom prostate prezentira kao hipoehogeno područje u perifernoj zoni, premda trećina karcinoma može biti i izoehogena u odnosu na okolna područja. Kod uznapredovalog karcinoma ultrazvučno nema jasne granice kapsule koja obavlja prostatu te je vidljiva invazija u okolna tkiva poput seminalnih vezikula. Ultrazvuk osim što može upućivati na maligne lezije služi i kao metoda kojom se preciznije može izvoditi biopsija prostate. Stoga je zlatni standard u dijagnostici karcinoma prostate biopsija koja se izvodi pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka. **Slika 2.** pokazuje izvođenje biopsije pod kontrolom TRUS-a. Prije izvođenja pretrage važno je uvesti antibiotsku profilaksu, kako bi se spriječile

komplikacije. Najčešće se u praksi u tu svrhu koriste fluorokinoloni. Profilaksa se provodi 1 dan prije zahvata i 3 dana nakon zahvata. Biopsija se izvodi tako što se uzimaju barem po dva patohistološka uzorka iz svakog od tri područja prostate (apeksa, srednjeg režnja i baze) sa obje strane žlijezde. (4, 12, 22) Kao pomoć ultrazvuku može poslužiti i Color Doppler koji mjerenjem protoka krvi u žlijezdi može preciznije ukazati koja područja su suspekt na karcinom. (23) Premda je ultrazvukom vođena biopsija zlatna metoda ona ima i neke nedostatke. Glavni nedostaci su: nemogućnost detektiranja i izvođenja biopsije baš svih područja unutar prostate koja su zahvaćena karcinomom, biopsiju je nužno izvoditi više puta, što može izazvati i neugodu te manjak suradnje kod pacijenta. Ponekad ova dijagnostička metoda vodi i prevelikom broju dijagnosticiranih pacijenata koji nužno nemaju klinički značajan karcinom i nepotrebno bivaju liječeni. U novije vrijeme Europsko društvo urologa preporučuje upotrebu multiparametrijskog MRI (mp-MRI) prije izvođenja biopsije. Studije su pokazale da takav princip rada smanjuje nepotrebne biopsije kod četvrtine muškaraca i ne umanjuje detekciju klinički važnih karcinoma. Ovaj novi pristup zahtijeva ulaganje u novu opremu, a s tim dolaze i veći troškovi. Potrebno je još vremena, istraživanja i novčanih sredstava da bi se ove preporuke uvele u svakodnevnu kliničku praksu u europskim zemljama. (24)

Osim standardnih dijagnostičkih postupaka u detekciji karcinoma prostate postoje još i dodatne dijagnostičke metode koje pomažu u otkrivanju udaljenih metastaza i daljnjem ishodu liječenja. Koriste se: magnetska rezonanca zdjelice (MRI), kompjuterizirana tomografija (CT) zdjelice i abdomena, rendgenogram prsnog koša, scintigrafija kostiju, FCH (fluorokolin)-PET/CT i određivanje vrijednosti alkalne fosfataze u serumu. (12,21)



Slika 2. Shematski prikaz biopsije prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka (19)

1.7. Liječenje karcinoma prostate

Da bi se započelo liječenje karcinoma prostate treba dobro odrediti koji pacijenti trebaju biti podvrgnuti terapiji. To ovisi o nekoliko čimbenika: dobi, TNM stadiju, vrijednostima PSA u serumu, Gleasonovom zbroju i komorbiditetima. S obzirom na navedene čimbenike postoji i podjela pacijenata na rizične skupine. Pacijenti sa niskim rizikom su oni čije su vrijednosti PSA manje od 10 ng/ml, vrijednost Gleasonovog zbroja je manja ili jednaka 6, a digitorektalnim pregledom tumor odgovara stadiju T1-T2a. Ako je PSA vrijednost između 10 i 20 ng/ml, a patohistološkim nalazom utvrđeno je da tumor pripada gradusnoj skupini 2 ili 3 po Gleasonu, te se proširio na više od polovine jednog ili oba režnja pripada grupi pacijenata sa srednjim rizikom. Visoko rizični pacijenti imaju PSA veći od 20 ng/ml, patohistološki loše diferencirani karcinom (Gleason zbroj između 8 i 10), a klinički se tumor proširio na seminalne vezikule i okolne strukture. Kombinacije liječenja su mnogobrojne, a uključuju aktivno praćenje, kirurške metode, zračenje i hormonsku terapiju.

Pacijenti starije životne dobi (stariji od 70 godina) i oni sa komorbiditetima gdje je očekivano trajanje života manje od 10 godina, a imaju karcinom prostate zahtijevaju samo aktivno praćenje. Takvim pacijentima se periodično mjere vrijednosti PSA u serumu te se po potrebi rade biopsije svakih 12 do 18 mjeseci nakon uspostavljanja dijagnoze, u slučaju pogoršanja bolesti prelazi se na aktivno liječenje.

Nisko i srednje rizičnim pacijentima mlađe životne dobi (mlađi od 70 godina) preporučena metoda liječenja je radikalna prostatektomija. Radikalna prostatektomija je operacija kojom se odstranjuje prostata i njoj pridruženi sjemeni mjehurići, a može uključivati još i odstranjenje regionalnih zdjeličnih limfnih čvorova. Postoji nekoliko načina na koji se ona može izvesti, a uključuju: otvoreni retropubični, otvoreni perinealni, laparoskopski i robotski pristup. Prema smjernicama iz 2008.g. radikalna prostatektomija se može napraviti i kod pacijenata u T3 stadiju bolesti uz uvjet da je PSA < 20 ng/ ml, a Gleasonov zbroj <8. Kao i svaki operacijski zahvat i ovaj nosi određene komplikacije. Već u prvim satima tijekom ili nakon zahvata može se javiti krvarenje. U kasnijem razdoblju najčešće se javljaju urinarna inkontinencija i erektilna disfunkcija. Primjenom „nerve-sparing“ metode ove se komplikacije nastoje umanjiti. Pacijenti se nakon zahvata redovito prate uz kontroliranje PSA i DRE svakih 3, 6 i 12 mjeseci nakon zahvata. Kasnije se kontroliraju svakih 6 mjeseci unutar 3 godine, a zatim ako nema recidiva jednom godišnje.

Zračenje se najčešće provodi kod pacijenata koji nisu u mogućnosti podnijeti operativno liječenje ili u stadijima gdje je tumor lokalno uznapredovao. Radioterapija kod nekih pacijenata može biti primarni (prvi) izbor terapije, npr. kod lokaliziranog karcinoma prostate. Postoji i mogućnost kombiniranog liječenja nakon radikalne prostatektomije. Moguće je sprovesti i palijativno zračenje čiji je zadatak usporiti napredovanje bolesti. Cilj radijacijske terapije je ozračiti tumor što većom dozom ali bez oštećenja okolnog normalnog tkiva mokraćnog mjehura i rektuma. U upotrebi su i metode poput intensity modulated radioterapije (IMRT) ili

image-guided radioterapije (IGRT) koje koriste visoke doze zračenja od 75-78 Gy sa nešto manje komplikacija. Brahiterapija je još jedan oblik radijacijske terapije koji uključuje implantaciju radioaktivnog izvora u tumor, obično joda 125. U odnosu na radikalnu prostatektomiju komplikacije poput erektilne disfunkcije i nemogućnosti kontroliranja urina su rjeđe, ali se nakon zračenja mogu javiti smetnje u vidu radijacijskog cistita ili proktitisa.

Uznapredovali karcinom prostate može se liječiti različitim kombinacijama metoda uključivši radikalnu prostatektomiju (samo u posebno odabranih bolesnika), radioterapiju, krioterapiju, imunoterapiju, kemoterapiju i hormonsko liječenje. Većina karcinoma prostate je hormon-osjetljiva prema tome ako se smanji koncentracija testosterona smanjuje se i rast agresivnih stanica čime se može postići sporiji napredak bolesti. Smanjena koncentracija androgena postiže se kirurškom ili kemijskom kastaracijom. Kirurškom kastracijom se odstranjuje izvor androgena. Uklanjanje se testisi, epididimis i dijelovi funikulusa. Primjenom LHRH agonista i antiandrogena postiže se kemijska kastracija. Neke dobro poznate nuspojave androgene deprivacije su: umor, sniženi libido, ginekomastija, dok određene studije govore i o povećanoj mogućnosti nastanka dijabetesa melitusa, perifernoj arterijskoj bolesti i venskoj tromboemboliji. Premda postoje različiti čimbenici koji utječu na izbor terapije najvažnije je uspostaviti dobru komunikaciju sa pacijentom, upoznati ga s mogućim prednostima i nedostacima svih metoda te poštivati njegove želje i odluke. (4,12,19,25,26)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je opisati metode liječenja uznapredovalog karcinoma prostate. Liječenje takvog oblika karcinoma prostate zahtijeva multidisciplinarni pristup kojim se nastoje umanjiti komplikacije bolesti, održati bolja kvaliteta života i produžiti životni vijek pacijenta.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Androgena deprivacija

Sve stanice prostatičnog epitela, osim rijetkih nediferenciranih matičnih stanica, ovise o androgenima. U odsutnosti androgena stanice ne mogu rasti i podvrgnuti se programiranoj staničnoj smrti (apoptozi). U čovjeka, 95% cirkulirajućih androgena, uglavnom testosterona proizvode Leydigove stanice pod utjecajem luteinizirajućeg hormona (LH). Preostalih 5% androgena (uglavnom u formi dehidroepiandrosterona) sintetizira se iz kolesterola u kori nadbubrežne žlijezde. Testosteron se pod utjecajem 5 α -reduktaze metabolizira u potentniji oblik dihidrotestosteron. Dihidrotestosteron se veže na citoplazmatski androgeni receptor i potiče transkripciju gena odgovornih za androgene, koji dalje potiču stanični ciklus stanica ili inhibiraju apoptozu.⁽¹⁹⁾ Terapija androgenom deprivacijom se upravo i temelji na sustezanju androgena koji su esencijalni za rast prostatičnih stanica pa tako i stanica karcinoma prostate.

3.1.1. Kirurška kastracija

Bilateralna orhidektomija je relativno jednostavan i jeftin kirurški zahvat kojim se uklanjaju testisi. Nakon operacije značajno padaju razine serumskog testosterona na nivo kastracijskih, što se očituje kao poboljšanje simptoma kod npr. bolova u kostima. Iako se orhidektomija koristi u nešto manjem postotku za liječenje karcinoma prostate u zemljama Sjeverne Amerike i Europe u odnosu na medicinsku kastraciju i dalje je to primarni izvor terapije kada je potrebno hitno sniženje testosterona zbog pritiska karcinoma na okolne strukture. Prilikom odabira terapije kirurške kastracije, u skladu sa željama pacijenta, važnu ulogu ima i psihološka komponenta. Naime prema podacima studije koja je obuhvatila 159 muškaraca s metastatskim karcinomom prostate, bilateralnu orhidektomiju je odabralo svega 35 muškaraca (22%)

usprkos tome što su im bile predstavljene informacije o niskim troškovima postupka, koristima i pojedinim rizicima koje takve operacije nose. Postoje načini na koji se može djelovati na psihološku komponentu kod pacijenata koji se odluče na uklanjanje testisa. Jedan od njih je i postavljanje testikularne proteze ili modifikacija operacije. Modifikacijom se može kod pacijenta učiniti subkapsularna orhidektomija u odnosu na standardnu totalnu orhidektomiju kojom se uklanjaju testitisi, epididimis i dijelovi funikulusa. Tijekom subkapsularne orhidektomije tunica albuginea i epididimis ostaju intaktni i pružaju određeni estetski efekt pacijentu. (27)

3.1.2. Medikamentna kastracija

3.1.2.1. Agonisti LHRH

Gonadotropin oslobađajući hormon je dekaeptid koji se sintetizira unutar hipotalamusa te zatim djeluje na hipofizu oslobađajući luteinizirajući (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH). (28) LHRH agonisti još se nazivaju i analozi GnRH. Prvi su izbor hormonskog liječenja kod uznapredovalog karcinoma prostate. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na tome da u početku potiču lučenje luteinizirajućeg hormona koji onda potiče i lučenje testosterona. Učinak će se s vremenom smanjivati tako da će se smanjiti i razina testosterona te će doseći vrijednosti niže od 50 ng/dl, unutar tri do četiri tjedna, što odgovara kastracijskim vrijednostima. Tijekom početne primjene lijeka dolazi će do povišenja vrijednosti testosterona što može dovesti do pojave povećanog razmnožavanja tumorskih stanica, a to kod nekih pacijenata može dovesti do pojačavanja simptoma bolesti. U najgorem slučaju najveća opasnost prijeti od kompresije leđne moždine. Da bi se spriječile neželjene posljedice, prije primjene analoga LHRH daju se antiandrogeni. Primjena antiandrogena preporučuje se tjedan dana prije i dva tjedna nakon primjene LHRH agonista. Sintetički analozi LHRH imaju veći afinitet za receptore, manju mogućnost enzimske degradacije i nekoliko puta su potentniji u odnosu na prirodne molekule. Mogu se primijeniti subkutanom ili intramuskularnom

injekcijama u obliku depo preparata, jednom mjesečno, svaka 3 mjeseca ili svakih 6 mjeseci. Neki od primjera analoga su: leuprorelin, triptorelin i goserelin. (19, 25, 27)

3.1.2.2. Antagonisti LHRH

Primjenom LHRH antagonista dolazi do kompetitivne inhibicije hipofiznih GnRH receptora te posljedično direktne blokade oslobađanja LH i FSH. Na taj način antagonisti dovode do brzog snižavanja razine testosterona kako bi se izbjegao fenomen rasplamsavanja tumora koji je moguć kod primjene agonista LHRH. Prvi predstavnik ove skupine lijekova bio je abarelix. Međutim, studije su pokazale da kod određenih pacijenata izaziva hipersenzitivne reakcije te je 2005. godine uklonjen sa tržišta i više nije u upotrebi.

Od 2008. godine koristi se degarelix. U teoriji ako se testosteron brže snižava na kastracijske razine doći će i do bržeg poboljšanja kliničkih simptoma kod pacijenata. Postoje određene kliničke indikacije gdje degarelix ima prioritet u odnosu na LHRH agoniste. To su pacijenti koji imaju metastatski karcinom prostate sa simptomima kompresije kralježničke moždine i opstrukcije uretera, te je potrebno što prije reagirati. Kod takvih pacijenata moguća terapija je ili hitna orhidektomija ili primjena degarelixa ili oralnog ketokonazola. Kako većina pacijenata ne želi orhidektomiju, a primjena ketokonazola nije najbolje rješenje u akutnim situacijama preostaje samo primjena degarelixa. Osim toga, neki kliničari preferiraju najprije započeti liječiti pacijente sa degarelixom, da ne dođe do tumorskog rasplamsavanja, te zatim nakon 2-12 mjeseci prijeći na standardnu terapiju LHRH agonistima. Ovakav princip ima jedan hendikep, a to je primjena lijeka. Degarelix je za sada dostupan samo u obliku jednomjesečne injekcije i to tako da se najprije započinje sa terapijskom dozom od 240 mg, a potom se nastavlja doza održavanja svaki mjesec sa 80 mg. Postoje studije koje su pokazale da nema velike razlike između LHRH agonista i antagonista. Tako se degarelix pokazao učinkovit i u smanjenju serumskog PSA, a u odnosu na skupinu agonista nisu pronađene niti značajne razlike u incidenciji kardiovaskularnog incidenta kod primjene lijekova. Premda primjena

antagonista pokazuje određene benefite u odnosu na učinak agonista, antagonisti još uvijek nisu prvi izbor u terapiji hormonskog liječenja. Razlog tomu je što su LHRH agonisti lijekovi s kojima kliničari imaju dugogodišnje iskustvo, a antagonisti pripadaju generaciji novijih lijekova i potrebna su još brojna istraživanja kako bi se dokazala njihova nadmoć u odnosu na agoniste. (27, 29)

3.1.2.3. Antiandrogeni

Jedni od najstarijih lijekova koji su među prvima proučavani u terapiji uznapredovalog karcinoma prostate su antiandrogeni. Dijelev se u dvije osnovne skupine: steroidni i nesteroidni antiandrogeni. Predstavnici nesteroidnih su: bikalutamid, nilutamid i flutamid. To su nesteroidne molekule koje se mogu primjenjivati i oralnim putem. Jedini steroidni antiandrogen registriran u Europi je ciproteron-acetat. Antiandrogeni se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinacijama sa drugim lijekovima. Manje su učinkoviti kao monoterapija u odnosu na LHRH agoniste i kiruršku kastraciju kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate. Kao kombinacija sa agonistima luteinizirajućeg hormona sprečavaju nagle učinke povišenja vrijednosti testosterona ili još mogu biti i u kombinaciji sa njihovim antagonistima kako bi se postigao učinak kompletne androgene blokade. (30)

Steroidni antiandrogeni su slabi parcijalni agonisti i kompetitivni inhibitori androgenih receptora u tkivima na periferiji. Osim toga imaju i progesteronski učinak, preko mehanizma negativne povratne sprege djeluju na hipofizu i smanjuju sekreciju luteinskog hormona. Slijedom toga smanjuje se razina testosterona. Nuspojave povezane sa upotrebom steroidnih antiandrogena su najčešće gubitak libida i smanjenje potencije, a mogu se javiti i tromboembolijski incidenti, oštećenje jetre i srca. Ciproteron-acetat je sintetički hidrokspirogesteron. Primjenjuje se u dozi od 100 do maksimalno 300 mg na dan. Njegove nuspojave posljedica su progesteronskog djelovanja, a čak se prije i koristio u liječenju muške hiperseksualnosti. Njegova primjena može dovesti do ginekomastije, pretjerane osjetljivosti

bradavica, retencije tekućine i napadaja valova vrućice. Zbog neželjenih učinaka danas se sve više izbacuje iz upotrebe. (25, 31)

Nesteroidni antiandrogeni su kemijski derivati anilida. Djeluju blokirajući vezivanje testosterona za androgene receptore u hipotalamusu i prostati. Razina testosterona se može povećati, nema gubitka libida i smanjenja potencije, što je glavna razlika u upotrebi steroidnih i nesteroidnih antiandrogena. (31)

Bikalutamid je najviše proučavani nesteroidni antiandrogen. Može se upotrebljavati kao monoterapija. Studije su zabilježile da se kod bolesnika gdje se bikalutamid koristio kao monoterapija javljaju nuspojave u vidu bolova u prsima i ginekomastije kod 70-80 % pacijenata. Kako bi se izbjegle neželjene posljedice može se uz njega primjenjivati lokalna radioterapija ili tamoksifen (selektivni modulator estrogenskih receptora), koji dokazano smanjuju nastajanje ginekomastije za 50%. Za razliku od hepatotoksičnosti koja je povezana sa primjenom ciproteron-acetata te flutamida i nilutamida, bikalutamid nije pokazao takav efekt. Skupina znanstvenika radila je usporedbu primjene kastracije i korištenja bikalutamida kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim nemetastatskim karcinom prostate i onim koji je metastazirao. Rezultati pokazuju da kod nemetastatskog karcinoma nije bilo razlike u primjeni terapije, dok se kod metastatskog oblika bolesti malo boljom pokazala kastracija u odnosu na nesteroidni antiandrogen. Najčešći problemi vezani uz primjenu nesteroidnih antiandrogena su njihova interakcija sa drugim lijekovima zbog vezivanja za proteine plazme. Tako primjerice varfarin, fenitoin i teofilin su često korišteni lijekovi koji imaju visoki afinitet vezivanja za proteine plazme, a u kombinaciji sa antiandrogenima može doći do povišenja njihove koncentracije u plazmi i neželjenih posljedica. (32)

3.1.2.4. Inhibitori androgenih puteva

Antiandrogeni, LHRH agonisti i antagonisti predstavljaju prvu i drugu generaciju lijekova u terapiji androgene deprivacije. Treća generacija lijekova ima dodatne mehanizme djelovanja i opisani su kao grupa inhibitora androgenih puteva.

Abirateron acetat blokira proizvodnju testosterona inhibicijom enzima citokroma P17 (CYP17). Primjenjuje se zajedno sa prednizonom i ostalim lijekovima koji uzrokuju deprivaciju androgena. Napravljeno je nekoliko ispitivanja kojim je dokazano da takvom kombinacijom lijekova dolazi do značajnog pada razine testosterona u odnosu na onu terapiju gdje se primjenjuju samo LHRH agonisti. Abirateron je djelotvoran u smanjenju produkcije androgena iz svih izvora uključujući testise, nadbubrežne žlijezde i stanice prostatičnog epitela. Prvo se proučavao u terapiji metastatskog karcinoma rezistentnog na kastraciju (engl. mCRPC) i kod onih pacijenata koji su bili podvrgnuti kemoterapiji docetakselom. Rezultati govore u prilog povećanja općeg preživljenja za 3,9 mjeseci. Kod onih pacijenti koji su koristili istu terapiju, ali nisu primali docetaksel, tu se povećalo preživljenje za 4,4 mjeseca. Može se zaključiti da primjenom abirateron acetata dolazi do povećanja preživljenja oboljelih. Nuspojave povezane sa primjenom ovog lijeka vezane su uz supresiju testosterona i povećanu razinu mineralokortikoida zbog inhibicije enzima CYP17. Mogu se javiti hipertenzija, hipokalijemija, retencija tekućine i promjene u jetri, od kojih neke mogu biti jako opasne, uključujući fulminantni hepatitis ili akutno zatajenje jetre. Kao rezultat toga nužno je prije liječenja laboratorijski odrediti razine transaminaza i bilirubina, potom ih kontrolirati svaka dva tjedna tokom sljedeća tri mjeseca liječenja te onda jednom mjesečno. Krvni tlak i razine kalija u serumu nužno je isto kontrolirati na mjesečnoj bazi. Primjenom prednizona nastoji se smanjiti povećani učinak mineralokortikoida, ali se uz to mogu javiti simptomi poput zbunjenosti, nemira, glavobolje te mučnine i povraćanja. (30)

Enzalutamid pripada novijoj generaciji lijekova. Iako pripada zapravo grupi nesteroidnih antiandrogena i kompetitivno blokira androgene receptore, djeluje i na način da blokira nuklearnu translokaciju i interakciju androgenih receptora sa deoksiribonukleinskom kiselinom. Na taj način smanjuje proliferaciju stanica i uzrokuje staničnu smrt. Primjenjuje se oralnim putem u dozi od 160 mg na dan. Dobro se podnosi i indiciran je kod pacijenata sa karcinomom rezistentnim na kastraciju imali oni ili ne pridružene metastaze. Kao i kod abirateron acetata dokazano je da primjenom enzalutamida dolazi do porasta preživljenja. Što se tiče sigurnosti primjene lijeka, osim uobičajenih nuspojava vezanih za supresiju androgena, zabilježene su i rijetke nuspojave u vidu epileptičkih napadaja i sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije, vjerojatno zbog prolaska lijeka kroz krvno-moždanu barijeru. (30,33)

Postavlja se pitanje može li kombinacija svih ovih lijekova rezultati još većom korisnošću u liječenju uznapredovalog karcinoma. Studije koje će potvrditi ili odbaciti ovakve pretpostavke su u tijeku. (30)

3.1.2.5. Estrogeni

Terapija estrogenima bila je jedna od prvih nekirurških metoda u liječenju karcinoma prostate. To je grupa hormona koja u svojoj strukturi sadrži ugljični prsten, a sintetizira se iz kolesterola. Uključuje estron (E1), estradiol (E2) i estriol (E3). Postoje dvije skupine estrogenskih receptora koje su najviše istražene, estrogenski receptori tip alfa i beta. Tip alfa ima proliferativni učinak na stanice tkiva, dok tip beta ima antiproliferativni učinak. Upravo se ovaj antiproliferativni učinak najviše i koristi u liječenju karcinoma prostate. Predstavnik ove skupine lijekova je dietilstilbestrol. To je analog estrogena koji inhibira produkciju LH i sintezu endogenih androgena, što rezultira atrofijom prostate. Osim androgene supresije, studije in vitro su pokazale da primjenom dietilstilbestrola dolazi do inhibicije djelovanja telomeraze u tumorskim stanicama prostate. Telomeraza je enzim koji sudjeluje u normalnoj staničnoj diobi,

ali u tumorskim stanicama dovodi do proliferacije stanica i rasta karcinoma. Estrogeni ne predstavljaju prvu liniju liječenja, zbog neželjenih posljedica koje ta terapija nosi. Naime, zabilježeno je povećanje kardiovaskularnih i tromboembolijskih incidenata. Otprilike se u 10 % pacijenata javila duboka venska tromboza, plućna embolija i tranzitorna ishemična ataka nakon primjene oralnog diestilstilbestrola. Terapija estrogenima u uznapredovalom karcinomu prostate može dovesti do poboljšanja, ali još uvijek nije jasno u kojem djelu algoritma liječenja se estrogeni trebaju upotrijebiti. Upotrebu estrogena treba odrediti na temelju potencijalnih rizika i koristi za pacijenta. (34)

3.1.2.6. Ketokonazol

Ketokonazol je neselektivni inhibitor 17-alfa-hidroksilaze. Inhibirajući aktivnosti CYP50 točnije C17,20 liaze (CYP12A1) blokira i proizvodnju androgena. Može se koristiti kao druga linija u liječenju karcinoma rezistentnog na kastraciju. Lijek je pokazao određenu kliničku učinkovitost, ali bez utjecaja na preživljenje. Usprkos tome treba ga razmotriti u korištenju jer je relativno jeftin, inače se koristi kao sustavni antimikotik, a u usporedbi sa kemoterapijom je manje toksičan. Ketokonazol primijenjen oralno u dozi 200 mg na dan dovodi do smanjenja razine testosterona u roku dva sata. Takav učinak je reverzibilan, te se razina testosterona može vratiti na početne razine u roku 24 sata, zbog čega je nužna kontinuirana primjena terapije. Lijekovi koji se koriste u terapiji androgene deprivacije inhibiraju proizvodnju androgena na razini gonada, dok ketokonazol osim gonadalne inhibicije dovodi i do adrenalne supresije. Liječenje ovim sustavnim antimikotikom može dovesti i do smanjenja PSA za više od 50% u 20-70% pacijenata. Nuspojave vezane uz primjenu ketokonazola su najčešće neurološke prirode (4%), uključujući neuropatiju i ototoksičnost, te umor i slabost (3%). Nuspojave ovise o primijenjenoj dozi, a kod niže doze nuspojave su manje. (35)

3.2. Kemoterapija

Hormonska terapija se koristi već desetljećima u liječenju uznapredovalog karcinoma prostate. Takvim oblikom terapije dolazi do brzog sniženja razine PSA i povlačenja simptoma kao što su pritisak na kralježničnu moždinu ili opstrukcija urinarnog trakta. Međutim, ovakav tip liječenja je djelotvoran relativno kratko, od 18 do 36 mjeseci. Postoje bolesnici kod kojih ne dođe do povlačenja simptoma bolesti ili još gore dolazi do progresije bolesti. To znači da karcinom ne reagira na hormonsku terapiju, te se takav tip karcinoma naziva karcinom rezistentan na hormone. Kod takvih pacijenata mogu se primijeniti kemoterapeutici. (25)

3.2.1. Docetaksel

Jedan od kemoterapeutika je i docetaksel. On pripada skupini taksana koji vežu tubulin i stabiliziraju mikrotubule. Prvi je kemoterapeutik koji dokazano poboljšava preživljenje kod pacijenata sa metastatskim karcinomom rezistentnim na kastraciju. Značajni učinak u povećanju preživljenja postiže se kombinacijom docetaksela sa lijekovima za androgenu deprivaciju. Primjenjuje se u 6 ciklusa svaka 3 tjedna, a u odnosu na neke druge lijekove (npr. abirateron acetat) je i značajno jeftiniji. (36) Osim što stabilizira mikrotubule inhibira i rast proangiogenih faktora, poput vaskularnog endotelnog faktora rasta. Zabilježeno je da pokazuje i imunomodulatorna i protuupalna svojstva inducirajući različite posrednike upalnog odgovora. Nažalost većina pacijenata vrlo brzo razvija rezistenciju na docetaksel. Mehanizam rezistencije uključuje izmjenu tubulina, pojačanu ekspresiju gena, citokine te komponente drugih signalnih puteva. Klinička istraživanja su pokazala kako se kombinacijom različitih lijekova koji imaju različite mehanizme djelovanja učinak terapije poboljšava. Naime, kombiniranom terapijom uništavaju se stanice raka zajedničkim djelovanjem na određene pro-tumorske faktore ili djelovanjem na pojedine signalne puteve. Farmakodinamika i farmakokinetika docetaksela izuzetno su kompleksno područje koje se istražuje i danas. (37) Tijekom primjene docetaksela

važno je obratiti pozornost na pojavu febrilne neutropenije. To je stanje praćeno vrućicom nepoznatog podrijetla bez dokazane kliničke ili mikrobiološke infekcije, a može dovesti do opasnosti za život. U takvim situacijama nužno je reducirati dozu lijeka ili odgoditi daljnji tijek liječenja. (38)

3.2.2. Kabazitaksel

Kabazitaksel pripada drugoj generaciji semisintetskih taksana. Njegova antikancerogena aktivnost, kao i kod drugih lijekova iz ove skupine, temelji se na stabilizaciji mikrotubula. Vežući se na intracelularni mikrotubulin sprječava rastavljanje citoskeletnih mikrotubula, sprječavajući diobu, te na taj način dolazi do smrti stanica. Ima veću aktivnost djelovanja na različite tumorske stanice. Razvijen je kad je otkriveno da ima nizak afinitet prema P-glikoproteinu, koji predstavlja glavni čimbenik u rezistenciji docetaksela. Studije pokazuju da povećava preživljenje, te ima jednaku učinkovitost i sigurnost kao i prva generacija taksana. Kao i kod docetaksela postoji mogućnost javljanja mijelosupresije, naročito neutropenije. Naime, toksičnost kabazitaksela i ostalih taksana najviše se očituje na stanicama koje se brzo dijele (stanice koštane srži i gastrointestinalnog trakta). Premda nova istraživanja kažu da profilaktičkom primjenom faktora koji stimuliraju kolonije granulocita, dolazi do manje incidencije neutropenije. Od ostalih nuspojava zabilježeno je javljanje: proljeva, povraćanja, bolova u kostima, mišićima ili leđima, alopecije, neuropatije, flebitisa i kardiomiopatije. Tokom terapije ovim taksanom može doći i do peterostrukog povišenja serumskih enzima, aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze. Ovakvi slučajevi zabilježeni su kod manje od 1% pacijenata. (39, 40) Kabazitaksel se zajedno sa prednizonom, primjenjuje kao treća linija u liječenju kastracijski rezistentnog metastatskog karcinoma prostate kod pacijenata koji su razvili rezistenciju na docetaksel. (6) Put primjene je intravenski u inicijalnoj dozi od 25 mg/m², svaka tri tjedna. Primarno se metabolizira u jetri putem citokroma (CYP3A) te je

podložan interakcijama s drugim lijekovima, posebno sa onima koji induciraju ovaj mikrosomalni enzim kao što su itakonazol, klaritromicin i atazanavir. (40)

3.3. Ostale terapijske mogućnosti

3.3.1. *Radij 223*

Radij 223 diklorid je radiofarmaceutik koji se koristi kod liječenja karcinoma prostate koji je metastazirao u kosti. Većinu energiju oslobađa emitirajući alfa čestice. Radionuklidi djeluju na način da se nakupljaju u područjima metastaza, gdje emitiraju zračenje i induciraju dvolančane prekide deoksiribonukleinskih kiselina unutar tumora. Imaju i analgetska svojstva jer smanjuju i upalu povezanu s nastankom tumora. Radij u ovom slučaju djeluje kao kalcimimetik (oponaša djelovanje kalcija). Selektivno se koncentrira u regijama osteoblastične aktivnosti mineraliziran unutar koštanog matriksa, emitira alfa zračenje i ubija stanice tumora. Ne pogađa visceralna i meka tkiva. Dokazano je da kod pacijenata sa karcinomom rezistentnim na kastraciju povećava preživljenje za 30 %. Iako je postotak preživljenja relativno visok, kod takvih pacijenata to znači samo dodatnih 3 ili 4 mjeseca života. Osim navedenog poboljšava i kvalitetu života jer smanjuje učestalost prijeloma i bolove u kostima. Može se koristiti u kombinaciji sa svim drugim lijekovima za liječenje uznapredovalog karcinoma prostate. Potreban je oprez kod primjene radija 223 zajedno sa abirateronom i prednizonom jer postoje studije koje kažu da takvom kombinacijom može doći do povećanog loma kostiju, a u nekih bolesnika i veće smrtnosti. Radij 223 se primjenjuje intravenski u 6 ciklusa svakih 28 dana. Dobro se podnosi. Pošto se primjenjuje intravenski i djeluje unutar kostiju svakako može utjecati na pojavu mijelosupresije, međutim ima kratko poluvrijeme života i takva su stanja najčešća ireverzibilna te nije potrebna dodatna intervencija. Osim mijelosupresije mogu se javiti mučnina, povraćanje, proljev i edemi. Ne izlučuje se u većim količinama preko bubrega, već putem crijeva pa je siguran i kod pacijenata sa bubrežnom bolešću. Radij 223 diklorid pripada važnoj skupini lijekova jer pomažu u borbi protiv bolova kod palijativnih pacijenata sa

metastatskim karcinomom prostate i omogućuju im da što kvalitetnije provedu preostale mjesecе života. (4, 6, 41)

3.3.2. Bisfosfonati

Bisfosfonati su skupina lijekova koja se koristi za liječenje bolesti koje zahvaćaju kosti. Među njima se nalazi zolendronična kiselina čije je primarna uloga inhibicija razgradnje kostiju. Smanjujući učestalost nastanka koštanih fraktura utječe na poboljšanje kvalitete života kod pacijenata sa metastatskom bolešću. Ne utječe na povećanje preživljenja. Prije upotrebe ovog lijeka nužno je posjetiti stomatologa jer je uz primjenu bisfosfonata učestalo javljanje osteonekroze donje čeljusti. Još jedna nuspojava je hipokalcemija. Stoga se uz ovu terapiju preporučuje i primjena suplemenata, kalcija i vitamina D. (4, 6)

3.3.3. Denosumab

Humano monoklonalno protutijelo koje se veže za RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). RANKL inhibira sazrijevanje osteoklasta i smanjuje resorpciju kosti. Djeluju suprotno od bisfosfonata koji se vežu za mineral iz kostiju, gdje ih apsorbiraju zreli osteoklasti, potom izazivaju apoptozu osteoklasta i suzbijaju razgradnju kostiju. Primjenjuje se u obliku supkutane injekcije dva puta godišnje. Koristi se još i u liječenju osteoporoze. Kao i kod bisfosfonata nužno je primjenjivati istodobno kalcij i vitamin D. (4, 6, 42)

3.3.4. Sipuleucel T

Sipuleucel T je oblik autologne stanične imunoterapije. Osnovna ideja je aktivirati domaćinov imunološki sustav koristeći dendritičke stanice (antigen prezentirajuće stanice), koje nakon što predoče antigen na površini potiču stimulaciju T i B limfocita. Kod karcinoma prostate prvi važan korak je odabrati potencijalnu „metu“ unutar tumora. Prostatična kiselna fosfataza je enzim kojeg proizvode stanice prostate. Ekspresija ovog enzima je povećana kod karcinoma prostate. Stoga se upravo ovaj enzim koristi kao meta. Naime, u in vitro uvjetima se pokazalo da zajedno sa dendritičkim stanicama dovodi do aktivacije citotoksičnih T limfocita koji su sposobni prepoznati i uništiti stanice raka unutar prostate. Studije na

životinjama su pokazale da kada se prostatična fosfataza konjugira sa faktorom koji stimulira kolonije granulocita i makrofaga dolazi do boljeg imunološkog odgovora. Ovaj oblik terapije za sada je dostupan samo u Sjedinjenim Američkim Državama. Odobren je za liječenje asimptomatskog ili minimalno simptomatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju nakon što je dokazano da poboljšava kvalitetu života kod takvih pacijenata. Postoje još brojna klinička istraživanja koja se bave proučavanjem ovakve vrste terapije, neka od njih bi uskoro trebala biti dovršena. Rezultati istraživanja bi mogli upućivati na primjenu imunoterapije u ranijim fazama bolesti i u kombinaciji sa drugim lijekovima. Međutim dok takve studije ne budu objavljene primjena sipuleucela T je indicirana samo kod određene skupine pacijenata.

(43)

4. RASPRAVA

Uznapredovali karcinom prostate može se proširiti na različite organske sustave. Najčešće bolest zahvaća limfne čvorove i kosti, a može metastazirati i na jetru, mozak ili pluća. Charles Huggins je 1966.g. dobio Nobelovu nagradu za medicinu jer je otkrio da zahvaljujući deprivaciji androgena dolazi do atrofije prostatičnih žlijezda i regresije karcinoma prostate. Njegovo otkriće je temelj današnjeg liječenja uznapredovalog karcinoma prostate koje se bazira na hormonalnoj terapiji. Inicijalno liječenje započinje kombinacijom LHRH agonista i antiandrogena. Kada je potrebno brzo sniženje razine testosterona koriste se LHRH antagonisti. (4, 25) Dijagnoza i terapijski postupci kod muškaraca sa uznapredovalim karcinomom prostate su se značajno mijenjali zadnjih nekoliko godina. Novi lijekovi za liječenje kastracijski rezistentnog karcinoma prostate su prošli treću fazu kliničkog ispitivanja. Klinička ispitivanja kažu da osim što pojedini lijekovi dovode do povećanja preživljenja utječu znatno i na kvalitetu života, što je pacijentima jako važno. Trenutno odobrena terapija za liječenje metastatskog karcinoma rezistentnog na kastraciju temelji se na lijekovima različitog mehanizma djelovanja. Najčešće korišteni novi lijekovi su docetaksel, kabazitaksel, inhibitori androgenih puteva kao što su abirateron acetat i enzalutamid, radij 223 i sipuleucel T. Koju će terapiju pacijent dobiti ovisi o nekoliko faktora. Liječenje se najčešće bazira na kliničkoj prosudbi liječnika, njegovom iskustvu sa dostupnim lijekovima, kliničkoj prezentaciji i stadiju bolesti, te potencijalnim drugim komorbiditetima. Svaki lijek ima određene nuspojave, a ako se u terapiji uvodi neki novi lijek on je znatno skuplji u odnosu na dosadašnje starije lijekove. Zolendronična kiselina i denosumab su lijekovi koji su se koristili u terapiji karcinoma još prije nove generacije lijekova. Studije su dokazale da njihovom primjenom dolazi do smanjenje učestalosti koštanih incidenata. Gledajući sve moguće varijante liječenja uznapredovalog karcinoma prostate, treba napomenuti da je terapijski pristup na globalnoj razini različit i da također treba uzeti u obzir financijske mogućnosti, kako pacijenta, tako i zajednice tj. države. (44)

5. ZAKLJUČAK

- Najčešće mjesto nastanka karcinoma prostate je periferna zona. Prostatična intraepitelna neoplazija visokog stupnja prethodi razvitku tumora.
- Adenokarcinom, planocelularni, neuroendokrini, skvamozni i karcinom prijelaznog epitela su patohistološki oblici karcinoma, od navedenih najčešće se javlja adenokarcinom.
- Gleasonova bodovna skala pomoću dvije nazastupljenije patohistološke komponente određuje gradus tumora, što je važno u dijagnostici, liječenju i prognozi bolesti.
- Simptomi bolesti ovise o stadiju u kojem se tumor nalazi. Lokalizirani karcinom ne daje često simptome. Dok se kod uznapredovalog karcinoma mogu javiti različiti simptomi poput bolova u kostima, anemija, gubitak tjelesne težine, žutica ili edemi zbog opstrukcije.
- Prema vrijednostima PSA u serumu i TNM stadiju karcinoma pacijenti se dijele na nisko, srednje i visoko rizične skupine o čemu ovisi i izbor terapije u liječenju.
- Terapija androgenom deprivacijom jedna je od metoda liječenja uznapredovalog karcinoma prostate, kojom se kirurški ili medikamentozno djeluje na androgene jer oni potiču rast karcinomskih stanica.
- Kombinacija LHRH agonista i androgena je prva linija hormonskog liječenja uznapredovalog karcinoma prostate.
- Inhibitori androgenih puteva novija su generacija lijekova koja obuhvaća različite mehanizme djelovanja čija su kombinacija i učinkovitost i dalje predmet istraživanja.
- Ostale terapijske mogućnosti uključuju primjenu: kemoterapije, radija 223, bisfophonata i imunoterapije.

6. SAŽETAK

Jedan od najčešće dijagnosticiranih karcinoma kod muškaraca u svijetu je karcinom prostate. Prema zadnjim podacima u Republici Hrvatskoj zauzima prvo mjesto po incidenciji karcinoma. Većinom pogađa stariju mušku populaciju, premda nije rijetkost da se javi i kod mlađih osoba, ali je tada oblik bolesti znatno agresivniji. Osim dobi nastanak tumora se povezuje i sa genetičkim čimbenicima, pozitivnom obiteljskom anamnezom, etničkom pripadnošću i konzumacijom određenih namirnica. Kod kastriranih muškaraca i onih sa manjkom 5-alfa reduktaze bolest se ne pojavljuje, što govori o važnoj ulozi androgena u patogenezi karcinoma. Zahvaljujući jednostavnoj metodi probira kao što je PSA i digitorektalnom pregledu tumor se može otkriti u ranom stadiju. Definitivna dijagnoza potvrđuje se biopsijom prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka. Liječenje uključuje aktivno praćenje, kirurški tretman, radioterapiju, hormonalno liječenje i kemoterapiju. Oblik liječenja ovisi o dobi pacijenta, Gleasonovom zbroju, priležećim komorbiditetima te kojoj rizičnoj skupini s obzirom na PSA vrijednosti i TNM stadiju pripada. Pacijenti koji su stariji od 70 godina uglavnom se aktivno prate. Niskorizičnim i srednjerizičnim pacijentima se preporučuje radikalna prostatektomija, a kod uznapredovalog karcinoma prostate preporučuje zračenje ili hormonalna terapija. S obzirom da je većina karcinoma prostate hormonski osjetljiva može se raditi kemijska ili kirurška kastracija. Kirurškom kastracijom uklanjaju se izvori androgena. Kemijska kastracija uključuje primjenu LHRH agonista ili antagonista, antiandrogena, te inhibitora androgenih puteva. U bolesnika kod kojih karcinom ne reagira na hormonsku terapiju primjenjuje se kemoterapija.

KLJUČNE RIJEČI: antiandrogeni, prostata specifični antigen, terapija androgene deprivacije, uznapredovali karcinom prostate

6. SUMMARY

One of the most commonly diagnosed male cancers around the world is the prostate cancer. The latest data shows that it has undisputedly taken the first place as the most persistent cancer in Croatia. Males predominantly get it at the later age, but it can be diagnosed with the younger male population. If the latter is the case, it becomes severely more threatening. Other than age, manifestation can be affected by genetic predisposition, positive family history, ethnicity and consumption of certain food. In castrated men and those with 5-alpha reductase deficiencies, the disease does not appear, which speaks as to how important androgens in the pathogenesis of cancer are. Thanks to a simple screening method such as PSA and digitorectal examination, the tumor can be detected at an early stage. The definitive diagnosis is confirmed by a prostate biopsy under the control of transrectal ultrasound. Treatment includes watchful waiting, surgical treatment, radiotherapy, hormonal treatment, and chemotherapy. Which type of therapy the patient will undergo depends on their age, Gleason score, adjacent comorbidities and which risk group according to the PSA values and the TNM stage they belong to. Patients older than 70 years are being actively kept an eye on. Radical prostatectomy is recommended for low-risk and medium-risk patients. At an advanced stage of prostate cancer, radiation or hormone therapy is recommended. As most prostate cancers are hormone sensitive, chemical or surgical castration can be performed as an option. Surgical castration removes androgen sources. Chemical castration involves the administration of LHRH agonists or antagonists, antiandrogens, and androgen pathway inhibitors. If the cancer does not respond to hormone therapy, chemotherapy becomes a necessity.

KEYWORDS: advanced prostate cancer, androgen deprivation therapy, antiandrogens, prostate-specific antigen

7. LITERATURA:

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 2. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1988-1989. (187-190 str.).
2. Junqueira LC i sur. Osnove histologije, prema 10. američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005. (443-446 str.).
3. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2(1): 35-49.
4. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Sajjad H, authors. Prostate Cancer [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2020-[ažurirano 08.10.2019.; citirano 10.02.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261872>
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017.g., Bilten 42, Zagreb, 2020.
6. Vrdoljak E., Belac Lovasić I., Kusić Z., Gugić D. i Juretić A. Klinička onkologija, 3.obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. (189-196 str.).
7. Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, Abell JE, D'Agostino R, Loo RK, Aaronson DS, Richert-Boe K, Horwitz RI, Jacobsen SJ. 5-Alpha Reductase Inhibitors and the Risk of Prostate Cancer Mortality in Men Treated for Benign Prostatic Hyperplasia. Mayo Clin Proc 2016;91(12):1717-1726.
8. Wilson KM, Mucci LA, Drake BF, Preston MA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Kibel AS. Meat, Fish, Poultry, and Egg Intake at Diagnosis and Risk of Prostate Cancer Progression. Cancer Prev Res 2016;9(12):933-941.
9. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Rev Urol 2004;6(4):171–179.

10. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: an overview. *Rev Urol* 2005;7(3):11–18.
11. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. *BJU Int* 2011;108(9):1394–1401.
12. Fučkar Ž., Španjol J. i sur. *Urologija I. i II.* Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013. (186.-207. str).
13. Đorđević G, Štifter S, Štemberger C. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. *Medicina Fluminensis* 2017;53(3):252-263.
14. Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget* 2018;9(18):14723–14737.
15. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):58–64.
16. Damjanov I. i sur. *Patologija, peto prerađeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. (591-594 str.).
17. Krušlin B, Džombeta T, Tomas D, Uramec M. Određivanje gardusa adenokarcinoma prostate prema klasifikaciji svjetske zdravstvene organizacije iz 2016.godine. *Liječ Vjesn.* 2017;139(3-4):72-75.
18. Dmochowski RR. Bladder outlet obstruction: etiology and evaluation. *Rev Urol* 2005;7(6):3–13.
19. Reynard J., Brewster S., Biers S. *Oxford Handbook of Urology.* 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 2013.
20. Stenman, UH, Leinonen, J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999;9(2):83–93.

21. Solarić M. i sur. Kliničke upute za postupak s bolesnicima s rakom prostate. *Liječ Vjesn* 2013;135:298-305.
22. Ochiai A. Changes in the roles of transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostate cancer. *J Med Ultrason* 2017;44(1):1–2.
23. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. In: Schatten H, editor. *Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citirano 11.04.2020.]. p. 1–14. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1095). Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-95693-0_1
24. Tomašković I, Nikles S, Tomić M, Pezelj I, Ružić B. Prostate Cancer Diagnosis in 2019 - Changes in European Guidelines and Impact on Daily Practice. *Acta Clin Croat*. 2019;58(2):7-11.
25. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus* 2015;24(1):45-50.
26. Kolinsky M, Rescigno P, de Bono JS. Chemical or Surgical Castration—Is This Still an Important Question? *JAMA Oncolo* 2016;2(4):437.
27. Lee R, Smith RM. Initial systemic therapy for castration-sensitive prostate cancer. U: UpToDate, Vogelzang N. ed. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2020. [citirano 17.4.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
28. Bolton EM, Lynch T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int* 2018;122(3):371-383.
29. Moul, WJ. Utility of LHRH antagonists for advanced prostate cancer. *Can J Urol* 2014;21(1):22-27.
30. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N i sur. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(1):24–38.

31. Reid P, Kantoff P, Oh W. Antiandrogens in Prostate Cancer. *Invest New Drugs* 1999;17(3):271–284.
32. Wirth, MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2007;51(2):306–314.
33. Scott LJ. Enzalutamide: A Review in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs* 2018;78(18):1919-1924.
34. Dobbs RW, Malhotra NR, Greenwald DT, Wang AY, Prins GS, Abern MR. Estrogens and prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Dis* 2018;22(2):185-194.
35. Patel V, Liaw B, Oh, W. The role of ketoconazole in current prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 2018;15(10):643-651.
36. Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or... *Cancer* 2019;125(11):1777-1788.
37. Varnai R, Koskinen LM, Mäntylä LE, Szabo I, FitzGerald LM, Sipeky C. Pharmacogenomic Biomarkers in Docetaxel Treatment of Prostate Cancer: From Discovery to Implementation. *Genes (Basel)* 2019;10(8):599.
38. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, Martin M, Aapro MS, von Minckwitz, G. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13(1): 49–59.
39. Al-Mansouri L, Gurney H. Clinical concepts for cabazitaxel in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019;15(6):288-295.
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012- [ažurirano 14.01.2018.; citirano 22.4.2020]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

41. Yeku O, Slovin SF. Metabolism and pharmacokinetics of radium-223 in prostate cancer. *Expert Opin on Drug Metab Toxicol* 2015;11(5):843–849.
42. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66(12):1139–1146.
43. Handy CE, Antonarakis ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future Oncol* 2018;14(10):907–917.
44. Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–1604.

8. ŽIVOTOPIS

Marijana Vuković je rođena 13. listopada 1995. godine u Slavonskom Brodu. Osnovnu školu „Mijat Stojanović“ pohađa u Babinoj Gredi gdje i živi nakon rođenja. Gimnaziju, prirodoslovno-matematički smjer u Županji upisuje 2010. godine. Nakon završene srednje škole upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kojeg završava 2020. godine. Tijekom studija sudjelovala je na različitim kongresima i simpozijima; aktivno na Medri znanstvenom pikniku, te pasivno na Kongresu debljine i Simpoziju „Hormoni i glikemija u multiorganskim poremećajima“. Od stranih jezika, govori engleski, njemački i španjolski.