

# Karcinom prostate

## Prostate Cancer

**BORIS RUŽIĆ<sup>1</sup>, MATEJ KNEŽEVIĆ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinika za urologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“,  
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

<sup>2</sup> Odjel za urološke bolesti Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“,  
35000 Slavonski Brod, Andrije Štampara 42

**SAŽETAK** Karcinom prostate najčešće je dijagnosticirani karcinom muške populacije u razvijenim zemljama. Zamjećuje se stalni porast incidencije. Ipak, trenutačno nema dokaza koji bi poduprli opravdanost globalnog probira za rani rak prostate. Nasuprot tomu preporučuje se oportunistički probir putem antigena specifičnog za prostatu (PSA) i digitorektalnog pregleda. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom prostate vođenom transrektalnim ultrazvukom. Među terapijskim opcijama aktivni je nadzor mogućnost u pristupu pacijentu s niskorizičnim karcinomom prostate i dužim očekivanim životnim vijekom, a oprezno čekanje alternativa je terapiji deprivacijom (uskraćivanjem) androgena u lokalno uznapredovalih karcinoma koji ne zahtijevaju lokalni tretman. Aktivno se liječenje preporučuje kod pacijenata s lokaliziranom bolesti, a uključuje radikalnu prostatektomiju kao jedinu kiruršku opciju, koja se pokazala nadmoćnijom u odnosu prema opreznom čekanju. Radijacijska terapija može se provoditi ekstrakorporalno ili putem brahiterapije u sklopu primarne, adjuvantne ili palijativne terapije. Hormonska terapija je terapija izbora kod lokalno uznapredovale bolesti i/ili metastatske bolesti. U pacijenata s dokazanom metastatskom bolesti i kastracijski rezistentnim karcinomom prostate moguća je i primjena kemoterapije. Zaključno, karcinom prostate kompleksna je bolest s više aspekata koji se moraju uzeti u obzir prije donošenja odluke o terapijskom planu, kao i praćenju pacijenta.

**KLJUČNE RIJEČI:** karcinom prostate, radikalna prostatektomija, radijacijska terapija, terapija deprivacijom androgena, postupci liječenja

**SUMMARY** Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer of the male population in developed countries. There is a steady increase in the incidence of prostate cancer. Currently there is no evidence to support the use of global prostate cancer screening. Opportunistic screening is carried out by prostate-specific antigen (PSA) tests and digital rectal exam. The diagnosis is confirmed by ultrasound guided biopsy of the prostate. Among the treatment options, active surveillance is an option in patients with low-risk prostate cancer and a longer life expectancy. Watchful waiting is an alternative to androgen-deprivation therapy in locally-advanced carcinoma that does not require local treatment. Active treatment is recommended for patients with localized disease, and includes radical prostatectomy as the only surgical option, which proved superior to watchful waiting. Radiation therapy can be extracorporeal or implemented via brachytherapy as part of primary, adjuvant or palliative therapy. Androgen deprivation is the treatment of choice for locally-advanced disease. In patients with evidence of metastatic disease who have castration resistant prostate cancer, the application of chemotherapy is possible. In conclusion, prostate cancer is a complex disease with many aspects that must be taken into consideration before any decision on therapy or patient follow-up is made.

**KEY WORDS:** prostate cancer, radical prostatectomy, radiation therapy, androgen-deprivation therapy, treatment guidelines

### Uvod

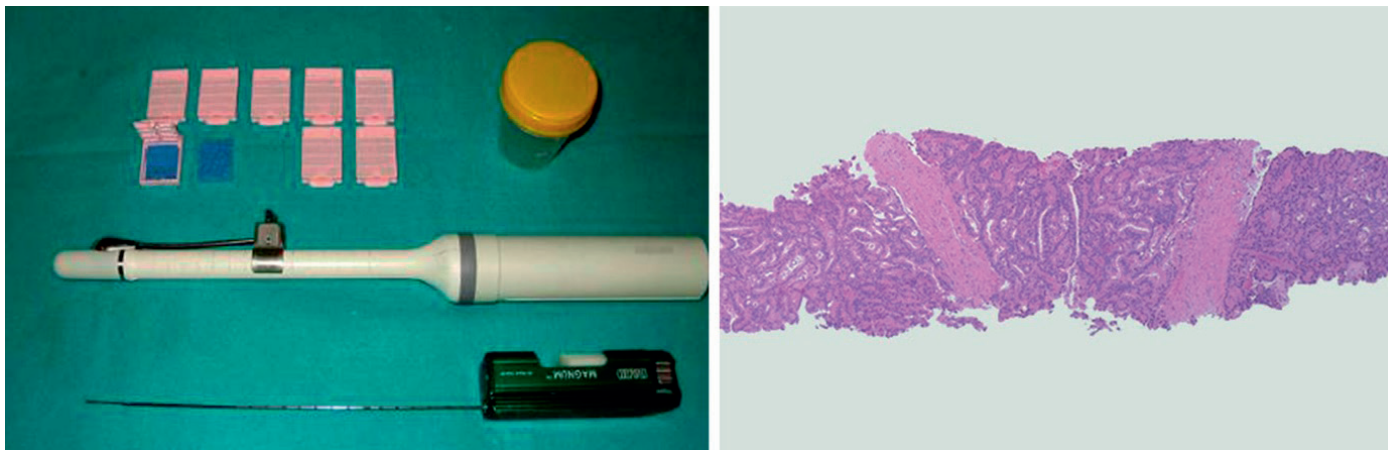


**Epidemiologija.** Karcinom prostate najčešće je dijagnosticirani karcinom muške populacije u razvijenim zemljama, s incidencijom od 97 slučajeva na 100.000 muškaraca u zapadnoj Europi čime nadmašuje karcinom pluća i kolorektalni karcinom (1). Podatci Registra za rak Republike Hrvatske u 2012. godini smještaju karcinom prostate na drugo mjesto prema incidenciji kod muškaraca, odmah nakon karcinoma pluća (2). Karcinom prostate pretežno pogađa starije muškarce, uz medijan dobi kod dijagnoze od 67 godina (3). Upravo zbog navedenoga rak prostate veći je zdravstveni problem u razvijenijim zemljama koje imaju

duži očekivani životni vijek (4). Široka upotreba PSA donijela je revoluciju u ranom otkrivanju karcinoma prostate te se globalno bilježi porast incidencije. U zemljama s većim dohotkom i ulaganjima u zdravstvo tijekom posljednjih godina zamijećen je postupni pad smrtnosti od karcinoma prostate unatoč porastu incidencije. U Hrvatskoj se bilježi porast incidencije, ali i porast smrtnosti (5).

**Rizični faktori.** Među rizičnim faktorima za karcinom prostate tri su dobro utvrđena: starija dob, etničko podrijetlo i nasljedni faktor. Osim prethodno istaknute dobi faktor nasljedstva se naznačuje jer se u oko 9% od sveukupnog broja

SLIKA 1. Transrektalna UZ sonda s bioptičkim pištoljem (lijevo) i biopat za PHD (desno)



slučajeva karcinoma prostate radi o nasljednom obliku. Također, muškarci kod kojih rođak iz prvog koljena ima evidentirani karcinom prostate imaju dvostruko veću šansu za oboljenje (6). Određeni egzogeni faktori, poput prehrambenih navika, unosa alkohola, spolnog ponašanja, izloženosti UV zračenju te kroničnih upala također mogu biti uključeni u doprinos navedenim rizicima.

**Probir (engl. screening).** Trenutačno nema dokaza koji bi poduprli opravdanost globalnog probira za rani rak prostate u svih muškaraca. Široka upotreba PSA posljedično je donijela porast incidencije raka prostate, ali je ujedno pokazala i neželjeni fenomen otkrivanja indolentnih karcinoma koji se ne bi klinički očitovali te nisu prijetnja zdravlju pacijenata. Moguća je posljedica liječenje koje ne pruža dobrobit, a može smanjiti kvalitetu života. Više velikih randomiziranih studija dokazalo je da globalni oblik probira nije opravdan te da postoji mogućnost neopravdanoga pretjeranog dijagnosticiranja bolesti (engl. *overdiagnosis*) koje bi posljedično dovelo i do pretjeranog liječenja (engl. *overtreatment*) (7, 8). Nasuprot tomu savjetuje se 'oportunistički' probir u dobro obaviještenih pacijenata. Predloženi početak takvog oblika praćenja i određivanja PSA jest dob od 40 godina uz interval praćenja od 8 godina kod muškaraca s inicijalnim vrijednostima PSA nižim od 1 ng/ml. U muškaraca starijih od 75 godina PSA nije potrebno dalje određivati ako je inicijalna vrijednost bila niža od 3 ng/ml (9).

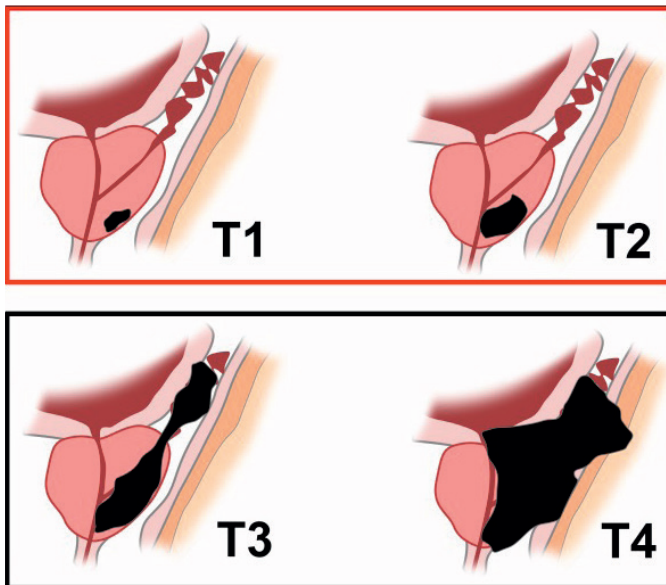
## Dijagnoza

**Klinička prezentacija.** Većina slučajeva karcinoma prostate otkrije se oportunističkim probirom asimptomatskih muškaraca. Manji broj pacijenata u kojih se razvijaju simptomi obično se žali na smetnje mokrenja slične onima kod benigne hiperplazije prostate (BPH) poput opstruktivnih i iritativnih smetnja mokrenja te hematurije. U pacijenata koji su izmaknuli ranijoj detekciji i bolest više nije lokalizirana moguća je i pojava udaljenih metastaza kao prvih simptoma koji se očituju kao bol u kralježnici ili patološka fraktura zahvaćene kosti.

**Dijagnostika.** Lokalizirani karcinom prostate rijetko je povezan sa simptomima pa se njegova detekcija temelji na kombiniranju digitorektalnog pregleda prostate (DRP) i određivanja serumske koncentracije PSA. Ovisno o tim pretragama potvrda karcinomske bolesti donosi se transrektalnom biopsijom prostate. Digitorektalno tvrda, čvorasta i bezbolna prostata postavlja sumnju na tumorsko zbivanje. Treba uzeti u obzir da je DRP subjektivna pretraga i da je nužna korelacija s nalazom PSA. Razina PSA kontinuirani je parametar, tj. viša vrijednost povećava mogućnost postojanja karcinoma. Svaka povišena vrijednost PSA ne označava nužno i karcinom. One mogu biti povišene i kod prostatitisa, BPH te nakon manipulacija nad prostatom (masaža prostate, kateterizacija, endoskopski zahvati, spolni odnos). Uredna vrijednost PSA u krvi muškaraca je 0 – 4 ng/ml. Povišene vrijednosti PSA povećavaju mogućnost za rak prostate, s 8% kod PSA 1 ng/ml na 25% kod PSA 4 – 10 ng/ml (10). Omjer slobodnog i ukupnog PSA (vrijednost F/T) korisno je dijagnostičko sredstvo u nejasnim slučajevima čime se smanjuje broj nepotrebnih biopsija. U pacijenata s F/T > 25% rizik od karcinoma je 8%, dok je u slučaju F/T < 10% taj rizik čak 56% (11). Uz očit doprinos postoje i brojna ograničenja ovih dijagnostičkih alata. Među ostalima PSA i digitorektalni pregled imaju nisku specifičnost te ograničenu vrijednost u predviđanju agresivnih oblika bolesti. Postoje pokušaji utvrđivanja novih dijagnostičkih metoda. Jedan od takvih markera jest i urinski biomarker za karcinom prostate PCA3 koji se određuje iz sedimenta urina nakon masaže prostate. Vrijednost PCA3-markera još je predmet diskusija te nije u standardnoj primjeni (12).

Biopsijom prostate utvrđuje se definitivna dijagnoza karcinoma prostate, a inicijalno je indicirana kod povišenih vrijednosti PSA i suspektne digitorektalne nalaza. Biopsija prostate izvodi se standardizirano pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka uz uzimanje 10 – 12 cilindričnih uzoraka (slika 1.). Preventivno se ordinira antibiotska terapija, najčešće iz skupine fluorokinolona. Indikacija za ponovljenu biopsiju prostate u prethodno urednih patohistoloških na-

**SLIKA 2.** T-stadij karcinoma prostate prema TNM-klasifikaciji (Izvor: Udžbenik „Bolesti urogenitalnoga sustava“: Autor: Boris Ružić i suradnici, Izdavač: Zdravstveno veleučilište. Zagreb, 2014.)



laza jesu rastući ili stalno povišeni PSA, suspektan DRP, kao i patohistološki nalaz atipične proliferacije malih acinusa (ASAP) ili prostatične intraepitelne neoplazije (PIN) u prijašnjim biopsijama (13). U više od 95% svih pozitivnih patohistoloških nalaza radi se o adenokarcinomu koji se obično nalazi u perifernoj prostatičnoj zoni.

**Klasifikacija.** Kao i kod ostalih tumora patohistološki gradus i stadij bolesti klinički su relevantni radi određivanja biološke agresivnosti tumora, procjene lokalne invazije ili udaljenih metastaza, kao i odluke o terapijskim opcijama. Za određivanje gradusa karcinoma prostate rabi se Gleasonov zbroj koji dobro korelira s proširenošću bolesti i prognozom (14). Mikroskopski se svaki karcinom gradi prema diferenciranosti od 1 do 5. Gleasonov zbroj sastoji se od najzastupljenije i najagresivnije komponente tumora te stoga može imati vrijednost od 2 do 10. Nizak Gleasonov gradus 2 – 4 označava dobro diferencirane tumore s malenim potencijalom za metastaziranje (20%). Srednje diferencirani tumor zbroja 5 – 7 imaju nešto viši rizik od metastaziranja (40%), dok Gleasonov zbroj 8 – 10 sa slabom diferenciranošću tumora sugerira visok rizik od razvoja metastaza (75%) (15). U kliničkoj praksi Gleasonov zbroj rijetko je niži od 6 (3 + 3).

Za određivanje stadija karcinoma preporučuje se TNM-sustav klasifikacije iz 2010. godine (slika 2.) (16). Klinički stadij bolesti određuje se putem DRP-a i radiološkim pretragama (magnetska rezonancija zdjelice (MR) i scintigrafija kosti). Patološki stadij bolesti određuje patolog postoperativnom analizom prostate, sjemenih mjehurića i limfnih čvorova. Za lokalno određivanje stadija (*T-staging*) važni su DRP i broj pozitivnih bioptata, gradus tumora i razina PSA. MR

se savjetuje samo ako utječe na promjenu terapijskog plana te nije indiciran u pacijenata niskog rizika (17). Određivanje statusa limfnih čvorova (*N-staging*) preporučuje se kada se planira kurativni tretman. Pelvična limfadenektomija zlatni je standard za procjenu N-stadija bolesti. Slikovna obrada limfnih čvorova putem MR-a ili kompjutoriziranom tomografijom indicirana je u asimptomatskih muškaraca samo ako je PSA > 10 ng/ml, Gleasonov zbroj > 7 i klinički stadij > cT3. Metoda izbora za procjenu koštanih metastaza jest scintigrafija skeleta (*M-staging*). Indicirana je u pacijenata sa simptomima koji potiču sumnju na metastaze te kod PSA > 20 ng/ml (18). Udaljene metastaze u jetru, pluća ili mozak mogu se ustanoviti pozitronskom emisijskom tomografijom (PET/CT). Vrijednost PSA > 100 ng/ml sugerira pojavu udaljenih metastaza u gotovo 100% slučajeva.

## Liječenje

Optimalan terapijski plan za pacijenta s karcinomom prostate mora biti individualiziran te se u obzir moraju uzeti stadij i gradus tumora, kao i pacijentova dob, opće stanje, komorbiditeti i osobne preferencije. Kod lokaliziranog raka prostate moguće su terapijske opcije radikalna prostatektomija, radijacijska terapija i aktivni nadzor. Kod metastatskog karcinoma tretman se orijentira na usporenje progresije bolesti i olakšanje simptoma. U inicijalnoj terapijskoj procjeni korisna je i klasifikacija pacijenata prema riziku. Niskorizični pacijenti imaju PSA < 10 ng/ml, Gleasonov zbroj ≤ 6 te klinički stadij određen digitorektalno T1 – T2a. U pacijente srednjeg rizika ubrajaju se oni s PSA 10 – 20 ng/ml, Gleasonovim zbrojem 7 i sa stadijem T2b – T2c. Visoki se rizik očekuje u bolesnika s PSA > 20 ng/ml, Gleasonovim zbrojem 8 – 10 te stadijem T3 – T4.

### Lokalizirani karcinom prostate

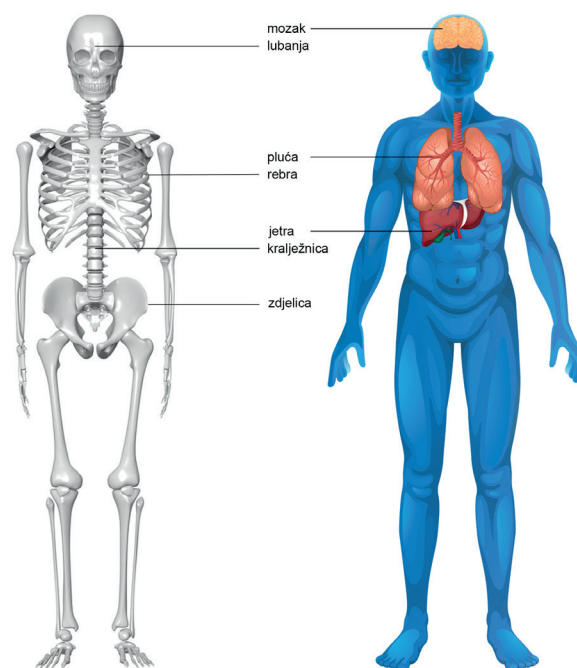
**Aktivni nadzor.** Više je mogućnosti liječenja karcinoma koji je lokaliziran na prostatu. Aktivni nadzor podrazumijeva praćenje pacijenata niskog rizika, uz namjeru liječenja u slučaju progresije bolesti. Ovaj je princip baziran na saznanju da latentni, niskorizični karcinomi možda i neće zahtijevati agresivni tretman, pogotovo u pacijenata koji imaju očekivani životni vijek kraći od 10 godina (19). Cilj je smanjiti pretjerano liječenje (engl. *overtreatment*) jer pacijenti s ograničenim, niskorizičnim karcinomima imaju dvadesetogodišnje preživljenje specifično za karcinom od 80 do 90% (20). Procijenjeno je da i do 45% novootkrivenih slučajeva može biti prikladno za aktivni nadzor, a potencijalni pacijenti su oni s klinički ograničenom bolesti (T1 – T2), Gleasonovim zbrojem ≤ 6, PSA < 10 ng/ml, 3 ili manje pozitivnih bioptičkih uzoraka te < 50% svakog uzorka zauzeto karcinomom (21). Aktivni nadzor uključuje kontrolu PSA svaka 3 mjeseca, DRP svakih 6 mjeseci, ponovljenu biopsiju nakon 1. i 4. godine te praćenje simptoma (22). Aktivni se nadzor razlikuje od

opreznog čekanja (engl. *watchful waiting*) koji podrazumijeva praćenje selektiranih pacijenata uz primjenu palijativnog tretmana u slučaju progresije. U tijeku je više studija koje pokušavaju razjasniti vrijednost ovog pristupa.

**Radikalna prostatektomija.** Radikalna prostatektomija kirurški je tretman karcinoma prostate koji uključuje odstranjenje prostate i sjemenih mjehurića s regionalnom zdjelicom limfadenektomijom ili bez nje. Sam zahvat izvodi se retropubičnim ili perinealnim pristupom, a osim klasičnog pristupa, ovisno o dostupnosti, moguće su laparoskopska prostatektomija i radikalna prostatektomija asistirana robotski. Radikalna prostatektomija preporučuje se u pacijenta niskog i srednjeg rizika s lokaliziranom bolesti (T1, T2), Gleasonovim zbrojem 6 – 7, PSA < 20 ng/ml i očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina. Trenutačno nema dobnog praga za provođenje ovog zahvata. Radikalna prostatektomija, u odnosu prema opreznom čekanju, znatno smanjuje mortalitet specifičan za karcinom, kao i ukupni mortalitet, rizik od pojave metastaza i lokalne progresije (23). U pacijenata s visokorizičnim lokalno ograničenim karcinomom prostate, Gleasonovim zbrojem 8 – 10 te PSA > 20 ng/ml radikalna prostatektomija može biti jedan od pristupa u odabраних pacijenata u okviru multimodalnog liječenja, koje je obično potrebno s obzirom na visoku mogućnost pozitivnih kirurških rubova i pozitivnih limfnih čvorova (24). Tada se obavezno provodi i regionalna pelvična limfadenektomija. Kod pozitivnih resekcijskih rubova, ekstraprostaticke proširenosti ili zahvaćenosti sjemenih mjehurića (pT3 – T4) nakon operativnog liječenja preporučuje se dodatna (adjuvantna) radioterapija, a kod zahvaćenih limfnih čvorova (N+) adjuvantna hormonska terapija. Dugoročne postoperativne komplikacije povezane s radikalnom prostatektomijom uključuju erektilnu disfunkciju i urinarnu inkontinenciju. Rizik od opisanih komplikacija može se reducirati primjenom *nerve-sparing* tehnike. Ona je kontraindicirana kod lokalno uznapredovale bolesti (stadij T3a), PSA > 20 ng/ml i prethodne erektilne disfunkcije (25). U sklopu praćenja nakon operativnog liječenja određuje se PSA, nadopunjen DRP-om, i to 3, 6 i 12 mjeseci nakon zahvata, potom svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine, a zatim uz godišnje kontrole. Porast PSA na > 0,2 ng/ml, zabilježen dva puta uzastopno, nakon radikalnog zahvata može biti povezan s rezidualnim ili rekurentnim karcinomom te zahtijeva dodatni tretman (26). Postoperativne kontrolne slikovne pretrage (MR, scintigrafija) nisu rutinski indicirane u asimptomatskih pacijenata.

**Radijacijska terapija.** Radioterapija se izabire kao prvi izbor u liječenju bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate kod kojih je operacijski rizik prevelik s obzirom na opće stanje ili komorbiditete te za one s očekivanim životnim vijekom kraćim od 10 godina. Indicirana je i u bolesnika s

**SLIKA 3.** Udaljene metastaze karcinoma prostate (Izvor: Udžbenik „Bolesti urogenitalnoga sustava“: Autor: Boris Ružić i suradnici, Izdavač: Zdravstveno veleučilište. Zagreb, 2014.)



lokalno uznapredovalim rakom prostate (T3-4, N0-1, M0). Zračenje može biti primarno, kao ciljana terapija kod lokaliziranog raka prostate. Također je moguće adjuvantno, tj. dodatno zračenje nakon učinjene radikalne prostatektomije, kao i palijativno zračenje kod metastatskih promjena. Tijekom radikalne radioterapije rabi se ionizirajuće zračenje čiji izvor može biti izvan tijela (engl. *external beam*) ili u samoj prostati (brahiterapija). U sklopu radijacijske terapije vanjskim izvorom zračenja linearni akcelerator proizvodi snop zraka koje se usmjeravaju na prostatu. Brahiterapija označava zračenje unutar same prostate, a provodi se radioaktivnim implantatima koji se pod ultrazvučnom kontrolom postavljaju u prostatu, gdje ostaju trajno (27). Specifične komplikacije povezane sa zračenjem jesu: radijacijski cistitis i/ili radijacijski proktitis s čestim krvarenjima, edemima donjih ekstremiteta i postiradijacijskim promjenama na koži. I do 50% pacijenata ima opisane komplikacije. Jedna od komplikacija nakon radioterapije jest i erektilna disfunkcija, koja se povećava s trajanjem zračenja, dok je učestalost inkontinencije urina manja nego u bolesnika liječenih kirurškim zahvatom. U sklopu praćenja pacijenta nakon radioterapije kontrolira se vrijednost PSA. Pouzdan znak rekurentne bolesti je PSA > 2 ng/ml od najniže zabilježene vrijednosti nakon radioterapije (28).

### Uznapredovali karcinom prostate

Metastatska bolest sa širenjem izvan prostate i zahvaćanjem limfnih čvorova zdjelice, kostiju, jetre, pluća ili mozga, od-

govorna je za gotovo cjelokupni specifični mortalitet od karcinoma prostate (slika 3.). U ovom stadiju bolesti izlječenje nije moguće. Terapijski pristup može biti agresivan s ciljem eradikiranja karcinomskih stanica, preveniranja daljnje progresije i smanjenja metastaza. Nasuprot agresivnomu moguć je i palijativni pristup radi olakšanja smetnja povezanih s uznapredovalom bolesti.

Agresivni tretman hormonskom terapijom liječenje je prve linije uznapredovalih karcinoma. S obzirom na to da je rak prostate tumor ovisan o hormonima, terapija deprivacijom androgena (ADT) smanjuje aktivnost stanica osjetljivih na androgen čime se usporavaju rast i razvoj karcinoma prostate. Deprivacija (uskraćivanje) androgena postiže se sprečavanjem sekrecije androgena iz testisa, blokiranjem aktivnosti androgena na razini njihovih receptora u stanicama prostate ili kombinacijom tih dvaju mehanizama, što označava kompletnu androgenu blokadu. Sekrecija androgena, testosterona iz Leydigovih stanica testisa sprečava se kirurškom ili medikamentnom kastracijom. Orhidektomija ili kirurška kastracija uklanja glavno mjesto produkcije testosterona. Kao alternativa operativnoj kastraciji kastracija se može postići i kemijskim putem, primjenom LH-RH (engl. *Luteinizing hormone-releasing hormone*) agonista (triptorelin, goserelin, leuprolid, buserelin) ili rjeđe LH-RH-antagonista (abareliks, degareliks, cetoreliks).

**LH-RH-agonisti.** LH-RH-agonisti početno stimuliraju izlučivanje hipofiznog LH-RH i potiču proizvodnju testosterona, da bi poslije smanjili izlučivanje LH i time doveli do pada testosterona na kastracijsku razinu od < 50 ng/dL, koja se postiže za 2 – 4 tjedna. Početno prolazno povišenje razine testosterona naziva se tumorskim rasplamsavanjem (engl. *tumor flare*), a sprečava se paralelnom primjenom antiandrogena u prva 2 – 3 tjedna liječenja LH-RH-agonistima (29). Za razliku od agonista LH-RH-antagonisti uzrokuju brzo sniženje razine LH i razine testosterona bez fenomena rasplamsavanja. Primarno imaju ulogu u bolesnika sa simptomatskim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom.

### Antiandrogeni

Aktivnost androgena može se blokirati na razini njihovih receptora u stanicama prostate lijekovima koji se zovu antiandrogeni. Oni imaju strukturu sličnu androgenima te se natječu za androgene receptore i time sprečavaju aktivaciju i djelovanje gena koji su pod androgenim utjecajem. Dije se na steroidne i nesteroidne.

**Steroidni antiandrogeni** (ciproteron acetat) imaju i progesteronska svojstva te osim perifernog djelovanja inhibicije vezanja androgena uzrokuju i centralnu inhibiciju u hipofizi mehanizmom negativne povratne sprege. U višim su dozama citotoksični, a najčešće su nuspojave gubitak libida, erektilna disfunkcija, kardiotskičnost, hepatotoksičnost i sklonost tromboembolijskim zbivanjima. Stoga im je uporaba ograničena.

**Nesteroidni antiandrogeni** (flutamid, bikalutamid i nilutamid) vežu se samo na androgenske receptore prostate i hipotalamusa onemogućavajući vezanje testosterona. Povezani su s manje komplikacija te se najčešće ordiniraju. Nuspojave vezane uz njihovu uporabu jesu bolna ginekomastija, valovi vrućine, dijareja i hepatalna disfunkcija. Rabe se kao monoterapija, u kombinaciji s LH-RH-agonistima za sprečavanje tumorskog rasplamsavanja ili kod kompletne androgene blokade. Terapijski učinak ADT-a nastaje razmjerno brzo, a očituje se nestankom simptoma poput tegoba donjeg dijela urotrakta i boli u kostima te sniženjem ili normalizacijom razine PSA (30). Unatoč tomu, prosječno trajanje odgovora na terapiju razmjerno je kratko, od 18 do 36 mjeseci. Progresija bolesti unatoč primijenjenoj hormonskoj terapiji označava pojavu karcinoma rezistentnog na hormone. Tada se u selektiranih pacijenata primjenjuje kemoterapija. Kemoterapijski tretman povezan je s povećanim rizikom od razvoja nuspojava poput supresije koštane srži, mučnine, povraćanja i gubitka tjelesne mase. Prosječni životni vijek onih koji dobro odgovore na kemoterapiju jedna je do dvije godine (31).

## LITERATURA

1. Felay J, Soerjomataram I, Ervik M i sur. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Croatian National Cancer Registry. Cancer incidence in Croatia 2012. Bulletin No 37. Zagreb: Croatian National Institute of Public Health. 2014.
3. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Cancer Stat Fact

4. Sheets: Prostate. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012.
5. GLOBOCAN 2008 Fast stats: Estimated age-standardised incidence and mortality rates. Geneva: WHO 2008.
6. Kulis T, Krhen I, Kastelan Z, Znaor A. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Croatia, 1988–2008. *Croat Med J* 2012;53:109–14.
7. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168:906–13.
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL i sur. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–9.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i sur. ERSPC Investigators. Screen-

- ing and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–8.
9. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A i sur. Prostate specific antigen testing among the elderly – when to stop? *J Urol* 2009;181:1606–14.
  10. Loeb S, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Dostupno na: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-026238.pdf>. Datum pristupa: 18. 3. 2015.
  11. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007;18:279–85.
  12. Soumarova R, Boday A, Krhutova V i sur. Prognostic and predictive molecular biological markers in prostate cancer – significance of expression of genes PCA3 and TMPRSS2. *Neoplasma* 2015;62:114–8.
  13. Moore CK, Karikhalli S, Nazeer T i sur. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173:70–2.
  14. Graefen M. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer – a multi-institutional update. *Aktuelle Urol* 2004;35:377–8.
  15. Carter HB, Allaf ME, Partin AW. *Diagnosis and Staging of Prostate Cancer*. U: Wein AJ KR, Novick AC, Partin, AW, Peters CA (ed.), Campbell-Walsh Urology. 9. izd. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; pp. 2912–25.
  16. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. 7. izd. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 200; pp 243–8.
  17. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA i sur. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol* 2000;55:99–109.
  18. Cook G, Goh V. Bone metastases in prostate cancer: which scan? *BJU Int* 2014;114:792–3.
  19. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165–9.
  20. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS i sur. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242–8.
  21. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101–7.
  22. Bul M, Zhu X, Valdagni R i sur. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597–603.
  23. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G i sur. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012;2012:230–3.
  24. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single institution experience. *Eur Urol* 2007;51:121–9, discussion 128–9.
  25. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:535–43.
  26. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169:157–63.
  27. Wiegel T i sur. U: Brady LW, Yaeger TE, editors. *Encyclopedia of Radiation Oncology*, Springer 2013; pp 683–774.
  28. Wenz F, Martin T, Böhmer D i sur. The German S3 guideline prostate cancer: aspects for the radiation oncologist. *Strahlenther Onkol* 2010;186:531–4.
  29. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther* 2013;140:223–38.
  30. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 2005;294:238–44.
  31. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2013;15:342–9.



#### ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.  
Klinika za urologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“,  
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb  
e-mail: boris.ruzic@zg.t-com.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

21. 1. 2015. / January 21, 2015

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. 4. 2015. / April 20, 2015

